



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101809035 B

(45) 授权公告日 2014. 07. 09

(21) 申请号 200880106436. 1

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2008. 09. 09

C07K 16/24 (2006. 01)

A61K 39/395 (2006. 01)

(30) 优先权数据

60/971, 178 2007. 09. 10 US

61/091, 676 2008. 08. 25 US

审查员 梁婧文

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2010. 03. 10

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2008/010510 2008. 09. 09

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/035577 EN 2009. 03. 19

(73) 专利权人 安美基公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 迈克尔·R·科莫

詹姆斯·F·斯马瑟斯 波林·P·尹

克里斯托弗·梅林

(74) 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限

责任公司 11287

代理人 孟锐

权利要求书3页 说明书70页

序列表122页 附图12页

(54) 发明名称

能结合胸腺基质淋巴细胞生成素的抗原结合蛋白

(57) 摘要

本发明提供涉及结合人类胸腺基质淋巴细胞生成素 (TSLP) 的抗原结合蛋白且包括抗体在内的组合物和方法。在特定实施例中, 本发明提供完全人类、人类化和嵌合抗 TSLP 抗体以及所述抗体的衍生物。本发明另外提供编码所述抗体和抗体片段和衍生物的核酸, 以及制备和使用所述抗体的方法, 包括治疗和预防 TSLP 相关炎症和纤维化病症的方法。

1. 一种完整抗体或其抗原结合片段,其包含:

A.

a. 轻链可变结构域,其包含:

- i. 由氨基酸序列 SEQ ID NO:13 组成的轻链 CDR1 序列;
- ii. 由氨基酸序列 SEQ ID NO:60 组成的轻链 CDR2 序列;和
- iii. 由氨基酸序列 SEQ ID NO:105 组成的轻链 CDR3 序列;和

b. 重链可变结构域,其包含:

- i. 由氨基酸序列 SEQ ID NO:145 组成的重链 CDR1 序列;
- ii. 由氨基酸序列 SEQ ID NO:173 组成的重链 CDR2 序列;和
- iii. 由氨基酸序列 SEQ ID NO:212 组成的重链 CDR3 序列;或

B.

a. 轻链可变结构域序列,其选自:

- i. 由 SEQ ID NO:363 组成的序列的氨基酸;或
 - ii. 由 SEQ ID NO:362 组成的多核苷酸序列编码的氨基酸序列;
- 和

b. 重链可变结构域序列,其选自:

- i. 由 SEQ ID NO:361 组成的氨基酸序列;或
- ii. 由 SEQ ID NO:360 组成的多核苷酸序列编码的氨基酸序列;

其中,根据 A 或 B 项所述的抗体特异性结合如 SEQ ID NO:2 的氨基酸 29-159 所示的 TSLP 多肽。

2. 如权利要求 1 所述的抗体,其中:

- a. 所述轻链可变结构域由 SEQ ID NO:363 所示的氨基酸序列组成;或
- b. 所述重链可变结构域由 SEQ ID NO:361 所示的氨基酸序列组成。

3. 如权利要求 2 所述的抗体,其包含 (a) 中的所述轻链可变结构域和 (b) 中的所述重链可变结构域。

4. 如权利要求 3 所述的抗体,其包含:a) 包含轻链可变结构域和 λ 轻链恒定结构域的轻链,所述轻链可变结构域由 SEQ ID NO:363 所示的氨基酸序列组成,所述 λ 轻链恒定结构域由 SEQ ID NO:369 所示的氨基酸序列组成;和 b) 包含重链可变结构域和 IgG2 重链恒定结构域的重链,所述重链可变结构域由 SEQ ID NO:361 所示的氨基酸序列组成,所述 IgG2 重链恒定结构域由 SEQ ID NO:365 所示的氨基酸序列组成。

5. 如权利要求 1 至 4 中任一权利要求所述的抗体,其中:

- a. 所述抗体蛋白以实质上与参照抗体以相同的 Kd 结合 TSLP,和 / 或
- b. 根据原代细胞 OPG 分析,所述抗体蛋白以与参照抗体以相同的 IC50 抑制 TSLP 活性,其中所述参照抗体包含:a) 包含轻链可变结构域和 λ 轻链恒定结构域的轻链,所述轻链可变结构域由 SEQ ID NO:363 所示的氨基酸序列组成,所述 λ 轻链恒定结构域由 SEQ ID NO:369 所示的氨基酸序列组成;和 b) 包含重链可变结构域和 IgG2 重链恒定结构域的重链,所述重链可变结构域由 SEQ ID NO:361 所示的氨基酸序列组成,所述 IgG2 重链恒定结构域由 SEQ ID NO:365 所示的氨基酸序列组成。

6. 如权利要求 1 至 4 中任一权利要求所述的抗体,其中所述抗体是抗原结合片段。

7. 如权利要求 6 所述的抗体,其中所述抗原结合片段选自以下组成的群组:人类抗体、人类化抗体、单克隆抗体、多克隆抗体、重组抗体、单链抗体、单体抗体、双链抗体、三链抗体、四链抗体、和结构域抗体。

8. 如权利要求 7 所述的抗体,其中所述重组抗体是嵌合抗体;所述结构域抗体是 Fab 片段;所述单克隆抗体是 IgD 抗体、IgE 抗体、IgM 抗体、IgG1 抗体、IgG2 抗体、IgG3 抗体、IgG4 抗体,或在铰链区中具有至少一个突变,因而缓和形成 H 链内二硫键的趋势的 IgG4 抗体。

9. 一种医药组合物,其包含如权利要求 1 至 8 中任一权利要求所述的抗体。

10. 如权利要求 9 所述的医药组合物,其包含如权利要求 4 所述的抗体。

11. 一种经分离核酸,其包含编码如权利要求 1 至 5 中任一权利要求所述的抗体的所述轻链可变结构域、所述重链可变结构域、或二者的多核苷酸序列;或者其中所述序列为 SEQ ID NO:362、SEQ ID NO:360、或二者。

12. 如权利要求 11 所述的经分离核酸,其中所述多核苷酸序列编码如权利要求 4 所述的轻链和重链。

13. 一种重组表达载体,其包含如权利要求 11 或权利要求 12 所述的核酸。

14. 一种宿主细胞,其包含如权利要求 13 所述的载体,不包括人类中的经转化宿主细胞。

15. 一种产生如权利要求 1 至 8 中任一权利要求所述的抗体的方法,其包含在容许表达所述抗体的条件下培育如权利要求 14 所述的宿主细胞。

16. 如权利要求 15 所述的方法,其中所述抗体是如权利要求 4 所述的抗体。

17. 一种如权利要求 9 或权利要求 10 所述的组合物的用途,其用于制备:

a. 在需要治疗的个体中治疗 TSLP 相关炎症病况的药物,或

b. 在需要治疗的个体中治疗 TSLP 相关纤维化病症的药物。

18. 如权利要求 17 所述的用途,其中所述炎症病况是哮喘。

19. 一种如权利要求 1 至 8 中任一权利要求所述的抗体的用途,其用于制备在需要治疗的个体中治疗 TSLP 相关过敏症的药物。

20. 如权利要求 19 所述的用途,其中所述抗体是如权利要求 4 所述的抗体。

21. 如权利要求 19 或权利要求 20 所述的用途,其中所述过敏症是哮喘或皮炎。

22. 如权利要求 1 所述的抗体,其以野生型亲和性结合野生型成熟人类 TSLP,所述野生型成熟人类 TSLP 如 SEQ ID NO:2 的氨基酸 29-159 所示,其中所述抗体以低于所述野生型亲和性的亲和性结合一组突变 TSLP 中的任一者,其中所述组突变 TSLP 包括突变 TSLP,其中野生型 TSLP 中的所述突变由选自以下组成的群组的突变组成:如 SEQ ID NO:2 所示的 TSLP 的 K12E、D22R、S40R、R122E、N124E、R125E、和 K129E。

23. 如权利要求 22 所述的抗体,其中野生型 TSLP 中的所述突变由 K12E 组成。

24. 如权利要求 22 所述的抗体,其中野生型 TSLP 中的所述突变由 D22R 组成。

25. 如权利要求 22 所述的抗体,其中野生型 TSLP 中的所述突变由 S40R 组成。

26. 如权利要求 22 所述的抗体,其中野生型 TSLP 中的所述突变由 R122E 组成。

27. 如权利要求 22 所述的抗体,其中野生型 TSLP 中的所述突变由 N124E 组成。

28. 如权利要求 22 所述的抗体,其中野生型 TSLP 中的所述突变由 R125E 组成。

29. 如权利要求 22 所述的抗体,其中野生型 TSLP 中的所述突变由 K129E 组成。
30. 如权利要求 22 所述的抗体,其中抗体与所述组突变 TSLP 中任何两个或更多个成员的结合亲和性低于所述野生型亲和性。
31. 如权利要求 30 所述的抗体,其中抗体与所述组突变 TSLP 中所有成员的结合亲和性都低于所述野生型亲和性。
32. 如权利要求 22 所述的抗体,其中所述抗体是抗原结合片段。
33. 如权利要求 32 所述的抗体,其中所述抗原结合片段选自以下组成的群组:人类抗体、人类化抗体、单克隆抗体、重组抗体、单链抗体、单体抗体、双链抗体、三链抗体、四链抗体、和 Fab 片段。
34. 如权利要求 33 所述的抗体,其中所述重组抗体是嵌合抗体;所述单克隆抗体是 IgD 抗体、IgE 抗体、IgM 抗体、IgG1 抗体、IgG2 抗体、IgG3 抗体、或 IgG4 抗体。
35. 如权利要求 22 所述的抗体,其中所述抗体为人类抗体。
36. 一种组合物,其包含如权利要求 32-34 中任一权利要求所述的抗体。

能结合胸腺基质淋巴细胞生成素的抗原结合蛋白

[0001] 相关申请案交叉参考

[0002] 本申请案根据 35 U. S. C. § 119 主张于 2008 年 8 月 25 日申请的美国临时专利申请案第 61/091,676 号和于 2007 年 9 月 10 日申请的美国临时专利申请案第 60/971,178 号的权益,所述专利以引用方式并入本文中。

技术领域

[0003] 本发明的领域涉及包括能结合人类胸腺基质淋巴细胞生成素的抗体的抗原结合蛋白组合物以及相关方法。

背景技术

[0004] 近年来尤其在发达国家,诸如哮喘、过敏性鼻炎、特应性皮炎、和食物过敏等过敏性疾病的发病率似乎在逐渐升高,受其影响的人群比例逐渐增大(凯(Kay),新英格兰医学杂志(N Engl. J. Med.)344:30-37(2001))。胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)是响应促炎症刺激而产生的上皮细胞衍生的细胞因子。已发现,TSLP 主要通过其对树突细胞和肥大细胞的活性来促进过敏性炎症反应(索梅里斯(Soumelis)等人,自然免疫(Nat Immun)3(7):673-680(2002);阿拉沃迪(Allakhverdi)等人,实验医学杂志(J. Exp. Med.)204(2):253-258(2007))。已报导,人类 TSLP 表达在哮喘气道中增强,此与疾病严重度有关(英(Ying)等人,免疫学杂志(J. Immunol.)174:8183-8190(2005))。此外,在哮喘患者和患有过敏性病症的其它患者的浓缩支气管肺泡灌洗(BAL)液中,TSLP 蛋白水平是可检测的。同样,在特应性皮炎(AD)患者的损伤皮肤中发现 TSLP 蛋白和 mRNA 的水平升高。因此,TSLP 拮抗剂应可用于治疗炎症性病症。

[0005] 此外,也已发现 TSLP 可促进纤维化,如美国专利申请案第 11/344,379 号所报导。在组织修复过程期间,如果纤维化阶段继续不受抑制地进展,则纤维化疾病的结果会导致广泛组织重塑和永久性瘢痕组织的形成(韦恩(Wynn),自然免疫学评论(Nature Rev. Immunol.)4,583(2004))。据估计,在美国高达 45% 的死亡可归因于纤维增生性疾病,其可影响许多组织和器官系统(韦恩,如前所述,595(2004))。

[0006] 当前,由于在许多持续性炎症疾病(例如特发性肺纤维化、进行性肾病、和肝硬化)中普遍存在纤维化,所以使用消炎药来治疗纤维化病症。然而,纤维化调节中所涉及的机制似乎与炎症不同,并且消炎疗法在降低或预防纤维化中并非总是有效(韦恩,如前所述)。因此,仍然需要研发可降低和预防纤维化的药物。

[0007] 因此,预期 TSLP 的拮抗剂可用于治疗这些炎症和纤维化病症。本发明提供所述药物和治疗方法。

发明内容

[0008] 在一方面中,本发明提供经分离抗原结合蛋白,其包含 a. 选自以下的轻链 CDR3 序列:i. 轻链 CDR3 序列,其与选自由 A1 至 A27 的轻链 CDR3 序列组成的群组的 CDR3 序列

的差异总计不超过两个氨基酸添加、取代、和 / 或缺失 ;ii. QQAX₈SFPLT (SEQ ID NO :251) ; 和 b. 选自以下的重链 CDR3 序列 :i. 重链 CDR3 序列, 其与选自由 A1 至 A27 的重链 CDR3 序列组成的群组的 CDR3 序列的差异总计不超过三个氨基酸添加、取代、和 / 或缺失 ; ii. GGGIX₁₂VADYYX₁₃YGM DV (SEQ ID NO :255) ;iii. DX₂₁GX₂₂SGWPLFX₂₃Y (SEQ ID NO :259) ;其中 X₈ 是 N 残基或 D 残基 ;X₁₂ 是 P 残基或 A 残基 ;X₁₃ 是 Y 残基或 F 残基 ;X₂₁ 是 G 残基或 R 残基 ;X₂₂ 是 S 残基或 T 残基 ;X₂₃ 是 A 残基或 D 残基, 并且其中所述抗原结合蛋白特异性结合 TSLP。

[0009] 在另一方面中, 本发明经分离抗原结合蛋白另外包含以下中的至少一者 :a. 选自以下的轻链 CDR1 序列 :i. 轻链 CDR1 序列, 其与 A1-A27 的轻链 CDR1 序列的差异不超过三个氨基酸添加、取代、和 / 或缺失 ;ii. RSSQSLX₁YSDGX₂TYLN (SEQ ID NO :246) ;

[0010] iii. RASQX₄X₅SSWLA (SEQ ID NO :249) ;b. 选自以下的轻链 CDR2 序列 :i. 轻链 CDR2 序列, 其与 A1-A27 的 CDR2 序列的差异不超过两个氨基酸添加、取代、和 / 或缺失 ;ii. KVSX₃ (SEQ ID NO :247 的残基 1-4) ;iii. X₆X₇SSLQS (SEQ ID NO :250) ;或 iv. QDX₉KRPS (SEQ ID NO :252) ;和 c. 选自以下的重链 CDR1 序列 :i. 重链 CDR1 序列, 其与 A1-A27 的 CDR1 序列的差异不超过两个氨基酸添加、取代、和 / 或缺失 ;ii. X₁₀YGMH (SEQ ID NO :253) ;和 iii. X₁₅X₁₆YMX₁₇ (SEQ ID NO :257) ;和 d. 选自以下的重链 CDR2 序列 :i. 重链 CDR2 序列, 其与 A1-A27 的 CDR2 序列的差异不超过三个氨基酸添加、取代、和 / 或缺失 ; ii. VIWX₁₁DGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO :254) ;iii. VISYDGSX₁₄KYYADSVKG (SEQ ID NO :256) ;和 iv. WINPNSGGTNX₁₈X₁₉X₂₀KFQG (SEQ ID NO :258) ;其中 X₁ 是 V 残基或 I 残基 ;X₂ 是 N 残基或 D 残基 ;X₃ 是 Y 残基或 N 残基 ;X₄ 是 G 残基或 S 残基 ;X₅ 是 L 残基或 I 残基 ;X₆ 是 N 残基或 T 残基 ;X₇ 是 T 残基或 A 残基 ;X₉ 是 K 残基或 N 残基 ;X₁₀ 是 S 残基或 N 残基 ;X₁₁ 是 Y 残基或 F 残基 ;X₁₄ 是 Y 残基或 N 残基 ;X₁₅ 是 D 残基或 G 残基 ;X₁₆ 是 Y 残基或 D 残基 ;X₁₇ 是 Y 残基或 H 残基 ;X₁₈ 是 Y 残基或 H 残基 ;X₁₉ 是 V 残基或 A 残基 ;X₂₀ 是 Q 残基或 R 残基, 并且其中所述抗原结合蛋白特异性结合 TSLP。

[0011] 在本发明的另一方面中, 技术方案 1 的经分离抗原结合蛋白包含以下中的任一者 :a. 轻链可变结构域, 其包含 i. 选自 A1-A27 的轻链 CDR1 序列 ;ii 选自 A1-A27 的轻链 CDR2 序列 ;iii. 选自 A1-A27 的轻链 CDR3 序列 ;或 b. 重链可变结构域, 其包含 :i. 选自 A1-A27 的重链 CDR1 序列 ;ii. 选自 A1-A27 的重链 CDR2 序列 ;和 iii. 选自 A1-A27 的重链 CDR3 序列 ;或 c. (a) 中的轻链可变结构域和 (b) 中的重链可变结构域。

[0012] 在另一方面中, 经分离抗原结合蛋白包含以下中的任一者 :a. 选自以下的轻链可变结构域序列 :i. 具有至少 80% 与选自 L1-L27 的轻链可变结构域序列相同的序列的氨基酸 ;ii. 由至少 80% 与编码 L1-L27 的轻链可变结构域序列的多核苷酸序列相同的多核苷酸序列编码的氨基酸序列 ;iii. 由在中等严格条件下可与由 L1-L27 轻链可变结构域序列组成的多核苷酸的补体杂交的多核苷酸序列编码的氨基酸序列 ;b. 选自以下的重链可变结构域序列 :i. 至少 80% 与 H1-H27 的重链可变结构域序列相同的氨基酸序列 ;ii. 由至少 80% 与编码 H1-H27 的重链可变结构域序列的多核苷酸序列相同的多核苷酸序列编码的氨基酸序列 ;iii. 由在中等严格条件下可与由 H1-H27 重链可变结构域序列组成的多核苷酸的补体杂交的多核苷酸序列编码的氨基酸序列 ;或 c. (a) 中的轻链可变结构域和 (b) 中的重链可变结构域, 其中所述抗原结合蛋白特异性结合 TSLP。

[0013] 在另一方面中,本发明经分离抗原结合蛋白包含以下中的任一者:a.选自L1-L27的轻链可变结构域序列;b.选自H1-H27的重链可变结构域序列;或c.(a)中的轻链可变结构域和(b)中的重链可变结构域,其中所述抗原结合蛋白特异性结合TSLP。

[0014] 在另一方面中,经分离结合蛋白包含选自以下的轻链可变结构域序列和重链可变结构域序列:L1H1、L2H2、L3H3、L4H4、L5H5、L6H6、L7H7、L8H8、L9H9、L10H10、L11H11、L12H12、L13.1H13、L13.2H13、L14.1H14、L14.2H14、L15.1H15、L15.2H15、L16.1H16、L16.2H16、L17H17、L18.1H18、L18.2H18、L19.1H19、L19.2H19、L20.1H20、L20.2H20、L21H21、L22H22、L23H23、L24H24、L25H25、L26H26、和L27H27。

[0015] 在另一方面中,经分离抗原结合蛋白包含结合TSLP的结合蛋白,其与选自A2、A3、A4和A5的参照抗体具有实质上相同的K_d。在另一方面中,经分离抗原结合蛋白包含根据原代细胞OPG分析可抑制TSLP活性的结合蛋白,其与选自A2、A3、A4或A5的参照抗体具有相同IC₅₀。

[0016] 在又一方面中,经分离抗原结合蛋白与参照抗体交叉竞争结合TSLP。在另一方面中,经分离抗原结合蛋白结合与参照抗体相同的表位,例如A2、A4、A5、A6、A7、A10、A21、A23、或A26。

[0017] 在一方面中,经分离抗原结合蛋白选自人类抗体、人类化抗体、嵌合抗体、单克隆抗体、多克隆抗体、重组抗体、抗原结合抗体片段、单链抗体、双链抗体、三链抗体、四链抗体、Fab片段、F(fa')X片段、结构域抗体、IgD抗体、IgE抗体、和IgM抗体、和IgG1抗体、和IgG2抗体、和IgG3抗体、和IgG4抗体,并且IgG4抗体在铰链区中具有至少一个突变,此可缓和形成H链内二硫键的趋势。在一方面中,经分离抗原结合蛋白是人类抗体。

[0018] 本发明也提供经分离核酸分子,其包含编码本发明抗原结合剂的轻链可变结构域、重链可变结构域或二者的多核苷酸序列。在一实施例中,多核苷酸包含轻链可变序列L1-L27和/或重链可变序列H1-H27、或二者。

[0019] 本发明也提供包含本发明多核苷酸的载体。在一实施例中载体是表达载体。本发明也提供包含载体的宿主细胞。本发明也提供能产生本发明抗原结合蛋白的杂交瘤。本发明也提供制备抗原结合蛋白的方法,其包含在使宿主细胞可表达抗原结合蛋白的条件下培养宿主细胞。

[0020] 本发明也提供包含本发明抗原结合蛋白的医药组合物。在一实施例中医药组合物包含人类抗体。本发明也提供在需要治疗的个体中治疗TSLP相关炎症病况的方法,其包含向所述个体投与治疗有效量的所述组合物。在一实施例中,炎症病况是过敏性哮喘、过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、或特应性皮炎。本发明也提供在有需要的个体中治疗TSLP相关纤维化病症的方法,其包含向所述个体投与治疗有效量的所述组合物。在一实施例中,纤维化病症是硬皮症、间质性肺病、特发性肺纤维化、B型或C型慢性肝炎引发的纤维化、辐射诱发的纤维化、和伤口愈合引发的纤维化。

附图说明

[0021] 图1A-图1F. 所述图提供A1-A27的轻链CDR1、CDR2和CDR3区的氨基酸序列。另外提供编码各CDR的实例性核苷酸序列。

[0022] 图2A-图2F. 所述图提供A1-A27的重链CDR1、CDR2和CDR3区的氨基酸序列。另

外提供编码各 CDR 的实例性核苷酸序列。

具体实施方式

[0023] 本发明涉及抗原结合剂,其包括特异性结合细胞因子人类胸腺基质淋巴细胞生成素 (TSLP) 的抗原结合蛋白,所述抗原结合蛋白包括可抑制 TSLP 结合和信号转导的抗原结合蛋白,例如拮抗剂性 TSLP 抗体、抗体片段、和抗体衍生物。所述抗原结合剂可用于抑制或阻断 TSLP 与其受体的结合,并且可用于治疗炎症疾病、纤维化疾病、和其它相关病况。

[0024] 本发明另外提供与结合 TSLP 的抗原结合蛋白相关的组合物、试剂盒、和方法。也提供核酸分子和其衍生物和片段,其包含编码所有或部分结合 TSLP 的多肽的多核苷酸序列,例如编码所有或部分抗 TSLP 抗体、抗体片段或抗体衍生物的核酸。本发明另外提供包含所述核酸的载体和质粒,以及包含所述核酸和 / 或载体和质粒的细胞和细胞系。所提供方法包括 (例如) 制备、鉴定、或分离结合人类 TSLP 的抗原结合蛋白 (例如抗 TSLP 抗体) 的方法、确定抗原结合蛋白是否结合 TSLP 的方法、制备包含结合 TSLP 的抗原结合蛋白的组合物 (例如医药组合物)、以及向个体投与结合 TSLP 的抗原结合蛋白的方法,例如治疗 TSLP 所介导病况的方法、和在体内或体外调节与 TSLP 信号转导相关的生物活性的方法。

[0025] TSLP

[0026] 胸腺基质淋巴细胞生成素 (TSLP) 是指四 α -螺旋束 I 型细胞因子,其为 IL-2 家族的成员但与 IL-7 的关联最为紧密。细胞因子是响应某些刺激而分泌的低分子量调节蛋白,其作用于靶细胞中膜上的受体。细胞因子调节多种细胞反应。细胞因子概述于参考文献中,例如细胞因子 (Cytokines), A. 迈尔-露沙 (A. Mire-Sluis) 和 R. 索恩 (R. Thorne) 编辑,学术出版社 (Academic Press),纽约,(1998)。

[0027] TSLP 最初是自鼠类胸腺基质细胞系克隆 (西姆斯 (Sims) 等人,实验医学杂志,192(5),671-680(2000)),并且发现其支持早期 B 细胞和 T 细胞发育。随后克隆人类 TSLP,并且发现其氨基酸序列与鼠类同系物具有 43% 一致性 (昆特密尔 (Quentmeier) 等人,白血病 (Leukemia) 15,1286-1292(2001),和美国专利第 6,555,520 号,其是以引用方式并入本文中)。人类 TSLP 的多核苷酸和氨基酸序列分别展示于 SEQ ID NO:1 和 2 中。人们发现 TSLP 以低亲和性与称作 TSLP 受体 (TSLPR) 的血细胞生成素受体家族中的受体链结合,此阐述于美国专利申请案第 09/895,945 号 (公开案第 2002/0068323 号) 中 (SEQ ID NO:3 和 4)。编码人类 TSLPR 的多核苷酸序列相应地显示为本申请案中的 SEQ ID NO:3,并且氨基酸序列相应地显示为本申请案中的 SEQ ID NO:4。TSLPR 的可溶性结构域大致为 SEQ ID NO:4 中的氨基酸 25 至 231。TSLP 以高亲和性结合 TSLPR 与白介素 7 受体 α IL-7R α 的异二聚体复合物 (帕克 (Park) 等人,实验医学杂志,192:5(2000);美国专利申请案第 09/895,945 号,公开案第 U.S. 2002/0068323 号)。IL-7 受体 α 的序列展示于美国专利第 5,264,416 号的图 2 中,其是以引用方式并入本文中。IL-7 受体 α 的可溶性结构域的序列为美国专利第 5,264,416 号中图 2 中的氨基酸 1 至 219。

[0028] 本文所用术语“TSLP 多肽”是指可用作免疫原的各种形式的 TSLP。这些多肽包括以经修饰形式表达的 TSLP,其中已通过修饰氨基酸序列移除了弗林蛋白酶 (furin) 裂解位点,如 PCT 专利申请公开案 WO 03/032898 中所述。经修饰 TSLP 仍保持活性,但在诸如 CHO

细胞等哺乳动物细胞中全长序列更容易表达。TSLP 多肽的实例包括 SEQ ID NO :2、SEQ ID NO :373 和 SEQ ID NO :375。

[0029] 此外,已鉴定短尾猴 TSLP 并且展示于下文实例 1 中并且展示于(例如)SEQ IDNO : 380 中。

[0030] TSLP 是在人类上皮细胞(包括皮肤、支气管、气管、和气道上皮细胞)、角质形成细胞、基质和肥大细胞、平滑肌细胞、以及肺成纤维细胞和真皮成纤维细胞中产生,如通过定量 mRNA 分析所确定(索梅里斯等人,自然免疫学 3(7)673-680(2002))。鼠类和人类 TSLP 二者都参与促进过敏性炎症。

[0031] 表 1

[0032]

蛋白质名称	物种	异名	数据库(或专利申请案)	登录号
-------	----	----	-------------	-----

[0033]

TSLP	智人(Homo sapiens)	胸腺基质淋巴细胞生成素蛋白	基因库(GenBank)/ 美国专利第 6555520 号的 SEQ ID NO: 2	AAK67490/
经修饰 TSLP	智人	胸腺基质淋巴细胞生成素	WO 03/032898 的 SEQ ID NOS: 10、12、14、16、17、18	
TSLP	小家鼠(Mus musculus)	胸腺基质衍生淋巴细胞生成素; 胸腺基质衍生淋巴细胞生成素	基因库	AAF81677
TSLPR	智人	细胞因子受体样 2 (CRL2); IL-XR; 胸腺基质淋巴细胞生成素蛋白受体	US 2002/0068323 的 SEQ ID NO: 5	
TSLPR	小家鼠	细胞因子受体样因子 2; I 型细胞因子受体 $\delta 1$; 细胞因子受体样分子 2 (CRLM-2); 胸腺基质淋巴细胞生成素蛋白受体	基因库, SWISSPROT	Q8CII9
IL-7R	智人	白介素-7 受体	基因库/美国专利第 5264416 号	NM_002185

[0034] TSLP 活性

[0035] TSLP 活性包括表达人类 TSLPR(BAF / HTR) 的 BAF 细胞的增殖,如 PCT 专利申请公开案 W003 / 032898 中所述。BAF / HTR 生物分析采用已经人类 TSLP 受体转染的鼠类原 B 淋巴细胞系。BAF / HTR 细胞的生长依赖于 huTSLP,并且响应测试样品中所添加的活性 huTSLP 而增殖。在培育期后,通过添加阿尔玛蓝 (Alamar Blue) I 型染料或氘化胸苷来测量细胞增殖。增殖也可使用市售试剂盒来测量,例如 CYQUANT 细胞增殖分析试剂盒(英

杰公司 (Invitrogen))。

[0036] 关于 huTSLP 活性的其它分析包括 (例如) 测量通过 TSLP 自人类骨髓诱导 T 细胞生长的分析, 如美国专利第 6, 555, 520 号中所述。另一 TSLP 活性是活化 STAT5 的能力, 如参考文献莱文 (Levin) 等人, 免疫学杂志 162 :677-683(1999) 和 PCT 专利申请案 W003 / 032898 中所述。

[0037] 其它分析包括 TSLP 自原代人类单核细胞和树突细胞诱导 CCL17 / TARC 产生, 如美国专利申请公开案第 2006 / 0039910 号 (专利号 11 / 205, 909) 中所述。

[0038] 下文实例中阐述可用于测量 TSLP 活性的细胞基分析。这些分析包括上述 BAF 细胞增殖分析, 以及下文所述测量 TSLP 自原代人类树突细胞诱导骨保护素 (OPG) 产生的原代细胞分析, 以及同样阐述于下文中的短尾猴外周血单核细胞分析。

[0039] TSLP 活性另外包括体内活性。这些活性可在小鼠模型中测量, 例如周 (Zhou) 等人, 自然免疫 6(10), 1047-1053(2005) 和余 (Yoo) 等人, 实验医学杂志 202(4), 541-549(2005) 中所述者。例如, 显示在卵蛋白 - 哮喘模型中抗鼠类 TSLP 抗体可降低 BALF 的细胞性和 BALF 中的 IL-5 和 IL-13 水平 (周等人)。

[0040] 定义

[0041] 使用标准单字母或三字母缩写来表示多核苷酸和多肽序列。除非另外说明, 否则多肽序列的氨基末端位于左侧并且其羧基末端位于右侧, 并且单链核酸序列和双链核酸序列的顶链的 5' 末端位于左侧并且其 3' 末端位于右侧。也可通过阐释特定多肽或多核苷酸序列与参照序列的差异来描述所述特定序列。

[0042] 特定轻链和重链可变结构域的多核苷酸和多肽序列, L1 (“轻链可变结构域 1”)、H1 (“重链可变结构域 1”) 等。通过组合轻链可变结构域的名称与重链可变结构域的名称来表示包含轻链和重链的抗体。例如, “L4H7” 表示包含轻链可变结构域 L4 和重链可变结构域 H7 的抗体。

[0043] 除非本文另外定义, 否则结合本发明所用的科学和技术术语应具有所属领域技术人员通常所了解的含义。此外, 除非上下文另有需求, 否则单数术语应包括复数含义并且复数术语应包括单数含义。一般来说, 用于本文所述细胞和组织培养、分子生物学、免疫学、微生物学、遗传学、以及蛋白质和核酸化学以及杂交的术语和技术是业内熟知并且常用的术语。除非另有说明, 否则本发明方法及技术一般是根据业内熟知的习用方法并且如本发明说明书中各处引用和论述的各种一般和更具体的参考文献中所述来实施。例如, 参见萨姆布鲁克 (Sambrook) 等人, 分子克隆: 实验室手册 (Molecular Cloning: A Laboratory Manual), 第二版, 冷泉港实验室出版社 (Cold Spring Harbor Laboratory Press), 冷泉港, N. Y. (1989) 和奥斯贝 (Ausubel) 等人, 当前分子生物学规程 (Current Protocols in Molecular Biology), 格林联合出版社 (Greene Publishing Associates) (1992), 以及哈洛 (Harlow) 和莱恩 (Lane), 抗体: 实验室手册 (Antibodies: A Laboratory Manual), 冷泉港实验室出版社, 冷泉港, N. Y. (1990), 所述文献是以引用方式并入本文中。酶促反应和纯化技术是根据制造商说明书来实施, 或以业内习用方法来实施, 或如本文所述来实施。用于本文所述分析化学、合成有机化学、以及医学和药物化学的术语和实验室程序以及技术是业内熟知并且常用者。化学合成、化学分析、药物制备、调配和递送、以及患者的治疗可使用标准技术。

[0044] 除非另外说明,否则以下术语应理解为具有以下含义:术语“经分离分子”(其中所述分子为(例如)多肽、多核苷酸或抗体)是在来源或衍生来源方面如下所述的分子:(1)不结合在其天然状态下与其共存的天然结合组份,(2)实质上不含来自相同物种的其它分子,(3)由不同物种的细胞表达,或(4)在自然界中不存在。因此,化学合成的分子或在不同于天然来源细胞的细胞系统中合成的分子与其天然结合组份相“分离”。也可通过使用业内熟知的纯化技术实施分离来使分子实质上不含天然结合组份。分子的纯度或同质性可通过多种业内熟知的方式来分析。例如,可通过使用聚丙烯酰胺凝胶电泳以及使用业内熟知技术将凝胶染色以使多肽显影来分析多肽样品的纯度。对于某些目的,可通过使用HPLC或业内熟知的其它纯化方式来提供较高分辨率。

[0045] 术语“TSLP抑制剂”与“TSLP拮抗剂”可互换使用。其各自指以可检测程度抑制TSLP信号转导的分子。只要使用分析可检测,通过TSLP抑制剂引发的抑制不需要完成。例如,下文实例4中所述的细胞基分析阐述可用于测定TSLP信号转导抑制的分析。

[0046] 术语“肽”、“多肽”和“蛋白质”各自意指包含两个或更多个通过肽键彼此连接的氨基酸残基的分子。这些术语涵盖(例如)天然和人工蛋白质、蛋白质片段和具有蛋白质序列的多肽类似物(例如突变蛋白质、变体和融合蛋白),以及以转译后方式或以其它方式共价或非共价修饰的蛋白质。肽、多肽或蛋白质可为单体或聚合物。

[0047] 本文所用术语“多肽片段”是指与相应全长蛋白质相比具有氨基末端和/或羧基末端缺失的多肽。片段长度可为(例如)5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、50、70、80、90、100、150或200个氨基酸。片段长度也可(例如)至多1,000、750、500、250、200、175、150、125、100、90、80、70、60、50、40、30、20、15、14、13、12、11、或10个氨基酸。片段可在其一个或两个末端另外包含一或多个额外氨基酸,例如来自不同天然存在蛋白的氨基酸序列(例如Fc或亮氨酸拉链结构域)或人工氨基酸序列(例如人工连接体序列)。

[0048] 本发明多肽包括出于任何原因以任何方式修饰的多肽,例如为达成以下目的而修饰:(1)降低对蛋白酶解的敏感性,(2)降低对氧化的敏感性,(3)改变形成蛋白质复合物的结合亲和性,(4)改变结合亲和性,以及(4)赋予或修改其它物理化学特性或功能特性。类似物包括多肽的突变蛋白质。例如,可在天然存在序列中(例如在形成分子间连接的结构域之外的多肽部分中)实施单或多氨基酸取代(例如保守的氨基酸取代)。“保守的氨基酸取代”是实质上不改变亲代序列的结构特征的取代(例如,替代氨基酸不应倾向于断裂亲代序列中存在的螺旋或破坏作为亲代序列的特征或亲代序列的功能所必需的其它类型的二级结构)。业内公认的多肽二级和三级结构的实例阐述于蛋白质、结构和分子原理(Proteins, Structures and Molecular Principles)(克雷顿(Creighton)编辑,弗里曼公司(W.H. Freeman and Company),纽约(1984));蛋白质结构简介(Introduction to Protein Structure)(C. 布兰登(C. Branden)和J. 图兹(J. Tooze)编辑,加兰出版公司(Garland Publishing),纽约, N.Y. (1991));和桑顿(Thornton)等人,自然(Nature)354:105(1991),所述文献各自以引用方式并入本文中。

[0049] 多肽的“变体”包含氨基酸序列,其中使所述氨基酸序列相对于另一多肽序列发生一或多个氨基酸残基的插入、缺失和/或取代。本发明变体包括融合蛋白。本文所述抗体的变体也包括处理所产生的变体。所述变体包括由于(例如)无效信号序列裂解而在轻链或重链的N-末端具有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多个额外氨基酸者。所述变体也应包括

自轻链或重链的 N- 末端或 C- 末端缺失一或多个氨基酸者。

[0050] 多肽的“衍生物”是通过（例如）与另一化学部分（例如聚乙二醇、白蛋白（例如人血清白蛋白））偶联、磷酸化和糖基化而经化学修饰的多肽（例如抗体）。除非另外说明，否则术语“抗体”除包含两个全长重链和两个全长轻链的抗体外也包括其衍生物、变体、片段和突变蛋白质，其实例阐述于下文中。

[0051] 本发明“抗原结合蛋白”是能结合抗原的蛋白质和（任选地）骨架或框架部分，所述骨架或框架部分容许抗原结合部分采用可促进抗原结合蛋白与抗原结合的构象。在一实施例中，本发明抗原结合蛋白包含至少一个 CDR。抗原结合蛋白的实例包括抗体、抗体片段（例如抗体的抗原结合部分）、抗体衍生物、和抗体类似物。抗原结合蛋白可包含（例如）具有移植 CDR 或 CDR 衍生物的替代性蛋白质骨架或人工骨架。所述骨架包括（但不限于）包含经引入突变以（例如）稳定抗原结合蛋白的三维结构的抗体衍生骨架，以及包含（例如）生物相容性聚合物的全合成骨架。例如，参见康道夫 (Korndorfer) 等人, 2003, 蛋白质: 结构, 功能, 和生物信息学 (Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics), 第 53 卷, 第 1 期: 121-129; 罗克 (Roque) 等人, 2004, 生物技术前瞻 (Biotechnol. Prog.) 20: 639-654。此外, 可使用肽抗体模拟物 (“PAM”), 以及基于采用纤维蛋白连接素组份作为骨架的抗体模拟物的骨架。

[0052] 例如, 抗原结合蛋白可具有天然存在免疫球蛋白的结构。“免疫球蛋白”是四聚体分子。在天然存在免疫球蛋白中, 每个四聚体是由两对相同的多肽链组成, 每对具有一个“轻”链 (约 25kDa) 和一个“重”链 (约 50-70kDa)。各链的氨基末端部分包括主要负责抗原识别的具有约 100 至 110 或更多氨基酸的可变区。各链的羧基末端部分界定主要负责效应子功能的恒定区。人类轻链分类为 κ 轻链和 λ 轻链。重链可分类为 μ 、 δ 、 γ 、 α 、或 ϵ , 并且将抗体同种型分别定义为 IgM、IgD、IgG、IgA、和 IgE。在轻链和重链内, 可变区和恒定区是通过具有约 12 个或更多个氨基酸的“J”区连接, 其中重链也包括具有约 10 个或更多个氨基酸的“D”区。一般参见功能免疫学 (Fundamental Immunology) 第 7 章 (保罗, W. (Paul, W.) 编辑, 第二版, 瑞文出版社 (Raven Press), N. Y. (1989)) (出于所有目的, 其全部内容以引用方式并入本文中)。各轻链 / 重链对的可变区形成抗体结合位点, 从而使完整免疫球蛋白具有两个结合位点。

[0053] 天然存在免疫球蛋白链表现出具有通过三个超变区 (也称为互补决定区或 CDR) 连接的相对保守的框架区 (FR) 的相同通用结构。轻链和重链二者自 N- 末端至 C- 末端包含结构域 FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3 和 FR4。氨基酸在各结构域中的分配与以下文献中的定义一致: 卡贝特 (Kabat) 等人, 免疫蛋白序列 (Sequences of Proteins of Immunological Interest), 第 5 版, 美国卫生和福利部 (US Dept. of Health and Human Services), PHS, NIH, NIH 出版号 91-3242, 1991。完整抗体包括具有全长重链和轻链的多克隆抗体、单克隆抗体、嵌合抗体、人类化抗体或全人类抗体。

[0054] 除非另外说明, 否则“抗体”是指完整免疫球蛋白或其可与完整抗体竞争特异性结合的抗原结合部分。抗原结合部分可通过重组 DNA 技术或通过酶促或化学裂解完整抗体而产生。抗原结合部分包括 Fab、Fab'、F(ab')₂、Fd、Fv、和结构域抗体 (dAb)、和互补决定区 (CDR) 片段、单链抗体 (scFv)、双链抗体、三链抗体、四链抗体、和至少 含有免疫球蛋白中至少一部分的多肽, 所述部分足以赋予所述多肽以特异性抗原结合能力。

[0055] Fab 片段是具有 V_L 、 V_H 、 C_L 和 C_H1 结构域的单价片段； $F(ab')_2$ 片段是具有两个通过铰链区的二硫键连接的 Fab 片段的二价片段；Fd 片段具有 V_H 和 C_H1 结构域；Fv 片段具有抗体单臂的 V_L 和 V_H 结构域；并且 dAb 片段具有 V_H 结构域、 V_L 结构域、或 V_H 或 V_L 结构域的抗原结合片段（美国专利第 6,846,634 号、第 6,696,245 号、美国专利申请公开案第 05/0202512 号、第 04/0202995 号、第 04/0038291 号、第 04/0009507 号、第 03/0039958 号，沃德 (Ward) 等人，自然 341:544-546,1989)。

[0056] 单链抗体 (scFv) 是 V_L 和 V_H 区通过连接体（例如氨基酸残基的合成序列）连接以形成连续蛋白质链的抗体，其中所述连接体长至足以容许所述蛋白质链自身折叠并形成单价抗原结合位点（例如，参见伯德 (Bird) 等人，1988，科学 (Science) 242:423-26 和休斯顿 (Huston) 等人，1988，美国科学院学报 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA) 85:5879-83)。双链抗体是包含两个多肽链的二价抗体，其中各多肽链包含通过连接体连接的 V_H 和 V_L 结构域，所述连接体过短从而使得两个结构域不能在同一链上配对，因此使得各结构域可与位于另一多肽链上的互补结构域配对（例如，参见霍利格 (Holliger) 等人，1993，美国科学院学报 90:6444-48；和博亚克 (Poljak) 等人，1994，结构 (Structure) 2:1121-23)。如果双链抗体中的两个多肽链相同，则自其配对所得的双链抗体将具有两个相同抗原结合位点。可使用具有不同序列的多肽链来制备具有两个不同抗原结合位点的双链抗体。类似地，三链抗体和四链抗体是分别包含三个和四个多肽链并且分别形成三个和四个抗原结合位点的抗体，所述多肽链和抗原结合位点可相同或不同。

[0057] 可使用以下文献中所述的系统来鉴定给定抗体的互补决定区 (CDR) 和框架区 (FR)：卡贝特等人，免疫蛋白序列，第 5 版，美国卫生和福利部，PHS，NIH，NIH 出版号 91-3242,1991。可以共价或非共价方式将一或多个 CDR 纳入分子中以使其成为抗原结合蛋白。抗原结合蛋白可纳入 CDR 作为较大多肽链的一部分，可共价连接 CDR 与另一多肽链，或可以非共价方式纳入 CDR。所述 CDR 允许抗原结合蛋白特异性结合特定目标抗原。

[0058] 抗原结合蛋白可具有一或多个结合位点。如果存在一个以上的结合位点，则所述结合位点可彼此相同或不同。例如，天然存在的人类免疫球蛋白通常具有两个相同的结合位点，而“双特异性”或“双功能性”抗体具有两个不同结合位点。

[0059] 术语“人类抗体”包括具有一或多个衍生自人类免疫球蛋白序列的可变区和恒定区的所有抗体。在一实施例中，所有可变和恒定结构域都衍生自人类免疫球蛋白序列（全人类抗体）。这些抗体可以多种方式来制备，其实例阐述于下文中，包括通过用目标抗原对小鼠进行免疫来制备，所述小鼠经遗传改性以表达衍生自人类重链和 / 或轻链编码基因的抗体。

[0060] 人类化抗体序列与得自非人物种的抗体序列的差异在于一或多个氨基酸取代、缺失、和 / 或加入，从而使得在投与人类个体时，人类化抗体与非人物种抗体相比诱导免疫应答的可能性较低，和 / 或所诱导免疫应答的严重度较低。在一实施例中，非人物种抗体重链和 / 或轻链的框架结构域和恒定结构域中的某些氨基酸突变产生人类化抗体。在另一实施例中，使来自人类抗体的恒定结构域与非人物种的可变结构域融合。在另一实施例中，改变非人类抗体一或多个 CDR 序列中的一或多个氨基酸残基以在投与人类个体时降低非人类抗体可能的免疫原性，其中所改变氨基酸残基并非所述抗体与其抗原进行免疫特异性结合的关键氨基酸，或对所述氨基酸序列实施的改变是保守改变，从而使得人类化抗体与抗

原的结合不显著弱于非人类抗体与抗原的结合。如何形成人类化抗体的实例可见于美国专利第 6,054,297 号、第 5,886,152 号和第 5,877,293 号。

[0061] 术语“嵌合抗体”是指含有一或多个来自一个抗体的区以及一或多个来自一或多个其它抗体的区的抗体。在一实施例中，一或多个 CDR 衍生自人类抗 TSLP 抗体。在另一实施例中，所有 CDR 都衍生自人类抗 TSLP 抗体。在另一实施例中，在嵌合抗体中混合并匹配来自不止一个人类抗 TSLP 抗体的 CDR。例如，嵌合抗体可包含来自第一人类抗 TSLP 抗体轻链的 CDR1，来自第二人类抗 TSLP 抗体轻链的 CDR2 和 CDR3，以及来自第三抗 TSLP 抗体重链的 CDR。此外，框架区可衍生自一个相同抗 TSLP 抗体、一或多个不同抗体（例如人类抗体）或人类化抗体。在嵌合抗体的一实例中，重链和 / 或轻链的一部分与来自特定物种或属于特定抗体种类或亚类的抗体相同、同源、或衍生自所述抗体，同时所述链的其余部分与来自另一物种或属于另一抗体种类或亚类的抗体相同、同源、或衍生自所述抗体。也包括所述抗体中表现期望生物学活性（即特异性结合人类 TSLP 受体的能力）的片段。

[0062] 所属领域技术人员可根据本说明书的教导使用业内熟知的技术容易地制备抗体的片段或类似物。片段或类似物的优选氨基和羧基末端存在于功能性结构域的边界附近。可通过比较核苷酸和 / 或氨基酸序列数据与公开或专利所有序列数据库来鉴定结构和功能结构域。可使用电脑化比较方法来鉴定存于具有已知结构和 / 或功能的其它蛋白质中的序列基序或预期蛋白质构象结构域。鉴定折叠成已知三维结构的蛋白质序列的方法已为人们所了解。例如，参见鲍维 (Bowie) 等人，1991，科学 253 :164。

[0063] “CDR 移植抗体”是包含一或多个衍生自特定物种或同种型抗体的 CDR 以及相同或不同物种或同种型的另一抗体的框架的抗体。

[0064] “多特异性抗体”可识别一或多个抗原上的不止一个表位的抗体。此类抗体的亚类是“双特异性抗体”，其可识别相同或不同抗原上的两个不同表位。

[0065] 若包括抗体在内的抗原结合蛋白以高结合亲和性（定义为 K_d （或相应 K_b ，如下文所定义）值为 $10^{-7}M$ 或更低）结合抗原（例如 TSLP），则其“特异性结合”所述抗原。

[0066] “抗原结合结构域”、“抗原结合区”或“抗原结合位点”是抗原结合蛋白中含有可与抗原交互作用并且有助于抗原结合蛋白对抗原的特异性和亲和性的氨基酸残基（或其它部分）的部分。对于特异性结合抗原的抗体，此可包括其 CDR 结构域中至少一者的至少一部分。

[0067] 两个多核苷酸或两个多肽序列的“一致性百分比”是通过以默认参数使用 GAP 电脑程序 (GCG 威斯康星软件包 (GCG Wisconsin Package), 10.3 版 (埃克斯瑞公司 (Accelrys), 圣地亚哥, CA) 的一部分) 比较所述序列来测定。

[0068] 术语“多核苷酸”、“寡核苷酸”与“核酸”在全文中可交换使用并且包括 DNA 分子（例如 cDNA 或基因组 DNA）、RNA 分子（例如 mRNA）、使用核苷酸类似物（例如肽核酸和非天然存在的核苷酸类似物）生成的 DNA 或 RNA 的类似物、以及其杂合体。核酸分子可为单链或双链。在一实施例中，本发明核酸分子包含编码本发明抗体或其片段、衍生物、突变蛋白质或变体的邻接开放阅读框。

[0069] 如果两个单链多核苷酸的序列可以反向平行方向对齐，从而使得一个多核苷酸中的每个核苷酸都与其在另一多核苷酸中的互补核苷酸相对，并且不引入间隙，而且在任一序列的 5' 或 3' 末端处无不成对核苷酸，则所述两个单链多核苷酸互为“补体”。如果两个

多核苷酸可在中等严格条件下相互杂交,则多核苷酸与另一多核苷酸“互补”。因此,多核苷酸可与另一多核苷酸互补而并非其补体。

[0070] “载体”是可用于将所连接的另一核酸引入细胞中的核酸。一类载体是“质粒”,其是指可连接有额外核酸区段的线状或环状双链 DNA 分子。另一类载体是病毒载体(例如复制缺陷型反转录病毒、腺病毒和腺相关病毒),其中可将其它 DNA 区段引入所述病毒基因组中。某些载体能在引入其的宿主细胞中自主复制(例如,包含细菌复制起点的细菌载体和附加型哺乳动物载体)。在引入宿主细胞后,将其它载体(例如,非附加型哺乳动物载体)整合至宿主细胞基因组中,并且由此与宿主基因组一起复制。“表达载体”是一类可引导所选多核苷酸表达的载体。

[0071] 如果调节序列影响核苷酸序列的表达(例如表达的水平、定时或位置),则所述核苷酸序列“可操作连接”至调节序列。“调节序列”是影响其可操作连接的核酸表达(例如表达的水平、定时或位置)的核酸。调节序列可(例如)将其效应直接施加至所调节核酸上,或通过一或多个其它分子(例如与调节序列和/或核酸结合的多肽)的作用来施加效应。调节序列的实例包括启动子、增强子和其它表达控制元件(例如多聚腺苷酸化信号)。调节序列的其它实例阐述于(例如)以下文献中:戈戴尔(Goeddel),1990,基因表达技术:酶学方法(Gene Expression Technology:Methods in Enzymology)185,学术出版社,圣地亚哥,CA 和拜伦(Baron)等人,1995,核酸研究(Nucleic Acids Res.)23:3605-06。

[0072] “宿主细胞”是可用于表达核酸(例如本发明核酸)的细胞。宿主细胞可为原核生物,例如大肠杆菌(E. coli);或其可为真核生物,例如单细胞真核生物(例如酵母或其它真菌)、植物细胞(例如烟草或番茄植物细胞)、动物细胞(例如人类细胞、猴细胞、仓鼠细胞、大鼠细胞、小鼠细胞、或昆虫细胞)或杂交瘤。实例性宿主细胞包括中国仓鼠卵巢(CHO)细胞系或其衍生物,包括 DHFR 缺陷的 CHO 株 DXB-11(参见厄罗伯(Urlaub)等人,1980,美国科学院学报 77:4216-20)、在无血清培养基中生长的 CHO 细胞系(参见雷斯马森(Rasmussen)等人,1998,细胞学技术(Cytotechnology)28:31)、DXB-11 CHO 细胞的衍生物 CS-9 细胞、以及 AM-1/D 细胞(阐述于美国专利第 6,210,924 号中)。其它 CHO 细胞系包括 CHO-K1(ATCC 号 CCL-61)、EM9(ATCC 号 CRL-1861)、和 UV20(ATCC 号 CRL-1862)。其它宿主细胞的实例包括猴肾细胞的 COS-7 系(ATCC CRL 1651)(参见格鲁兹曼(Gluzman)等人,1981,细胞(Cell)23:175)、L 细胞、C127 细胞、3T3 细胞(ATCC CCL 163)、海拉细胞(HeLa cell)、BHK(ATCC CRL 10)细胞系、衍生自非洲绿猴肾细胞系 CV1 的 CV1/EBNA 细胞系(ATCC CCL 70)(参见麦克马汗(McMahan)等人,1991,欧洲分子生物学协会杂志(EMBO J.)10:2821)、人胚肾细胞(例如 293、293 EBNA 或 MSR293)、人表皮 A431 细胞、人 Colo205 细胞、其它经转化灵长类细胞系、正常二倍体细胞、得自初生组织、初级外植体的体外培养物的细胞株、HL-60、U937、HaK 或尤尔卡特(Jurkat)细胞。通常,宿主细胞是可经多肽编码核酸转化或转染的培养细胞,所述核酸随后可在宿主细胞中表达。词组“重组宿主细胞”可用于表示已经欲表达核酸转化或转染的宿主细胞。宿主细胞也可包含核酸,但除非将调节序列引入宿主细胞从而使其与所述核酸可操作连接,否则不以期望水平表达所述核酸的细胞。应理解,术语宿主细胞不仅是指特定的个体细胞,并且也是指此一细胞的子代或潜在的子代。由于在后续世代中可能因突变或环境影响而发生某些改变,因此所述子代实际上可能与亲代细胞不同,但却仍涵盖于本文所用术语宿主细胞的范围内。

[0073] 抗原结合蛋白

[0074] 在一方面中,本发明提供结合人类 TSLP 的抗原结合蛋白,例如抗体、抗体片段、抗体衍生物、抗体突变蛋白质、和抗体变体。本发明抗原结合蛋白包括结合人类 TSLP 并由此降低 TSLP 活性的抗原结合蛋白。例如,抗原结合蛋白可干扰 TSLP 与其受体的结合,并且由此降低 TSLP 的活性。

[0075] 在一实施例中,本发明提供包含一或多个 CDR 序列的抗原结合蛋白,所述 CDR 序列与图 1A-1F 或图 2A-2F 中所示 CDR 序列的差异不超过 5、4、3、2、1 或 0 个氨基酸残基。

[0076] 在另一实施例中,至少一个抗原结合蛋白 CDR3 序列是图 1A-1F 或图 2A-2F 中的序列。在另一实施例中,抗原结合蛋白的轻链 CDR3 序列是 A1 至 A27 的轻链序列,并且抗原结合蛋白的重链 CDR3 序列是 A1 至 A27 的重链 CDR3 序列。

[0077] 在另一实施例中,抗原结合蛋白另外包含 1、2、3、4 或 5 个 CDR 序列,其与 A1-A27 的 CDR 序列的差异各自独立地为 5、4、3、2、1 或 0 个单氨基酸添加、取代、和 / 或缺失。实例性抗原结合蛋白 A1-A27 的轻链 CDR 和实例性结合蛋白 A1-A27 的重链 CDR 分别展示于图 1A-1F 和图 2A-2F 中。也展示编码所述 CDR 氨基酸序列的多核苷酸序列。此外,下文提供各 CDR 序列的共有序列。

[0078] CDR 共有序列

[0079] 可变轻链 CDR

[0080] 第 1a 组

[0081] LC CDR1 共有序列

[0082]								X ₁						X ₂
[0083]	A16.1		R	S	S	Q	S	L	V	Y	S	D	G	N T Y L N
[0084]	A18.1								V					N
[0085]	A13.1								V					D
[0086]	A19.1								V					D
[0087]	A20.1								V					D
[0088]	A14.1								V					N
[0089]	A15.1								I					N

[0090] RSSQSLX₁YSDGX₂TYLN (SEQ ID NO :246)

[0091] X₁ 是 V (缬氨酸) 残基或 I (异亮氨酸) 残基,

[0092] X₂ 是 N (天冬酰胺) 残基或 D (天冬氨酸) 残基;

[0093] LC CDR2 共有序列

[0094]						X ₃
[0095]	A16.1		K	V	S	Y W D S
[0096]	A18.1					Y
[0097]	A13.1					N
[0098]	A19.1					N
[0099]	A20.1					N
[0100]	A14.1					N
[0101]	A15.1					N

- [0102] KVSX₃WDS (SEQ ID NO :247)
- [0103] X₃ 是 Y(酪氨酸) 残基或 N(天冬酰胺) 残基 ;
- [0104] LC CDR3 共有序列
- [0105] A16.1 M Q G T H W P P A
- [0106] A18.1
- [0107] A13.1
- [0108] A19.1
- [0109] A20.1
- [0110] A14.1
- [0111] A15.1
- [0112] MQGTHQPPA (SEQ ID NO :248)
- [0113] 第 1b 组
- [0114] LC CDR1 共有序列
- [0115] X₄ X₅
- [0116] A13.2 R A S Q G L S S W L A
- [0117] A14.2 G L
- [0118] A19.2 G L
- [0119] A20.2 G L
- [0120] A16.2 S L
- [0121] A18.2 S L
- [0122] A15.2 G I
- [0123] RASQX₄X₅SSWLA (SEQ ID NO :249)
- [0124] X₄ 是 G(甘氨酸) 残基或 S(丝氨酸) 残基 ;
- [0125] X₅ 是 L(亮氨酸) 残基或 I(异亮氨酸) 残基 ;
- [0126] LC CDR2 共有序列
- [0127] X₆ X₇
- [0128] A13.2 N T S S L Q S
- [0129] A14.2 N T
- [0130] A19.2 N T
- [0131] A20.2 N T
- [0132] A16.2 N A
- [0133] A18.2 N A
- [0134] A15.2 T T
- [0135] X₆X₇SSLQS (SEQ ID NO :250)
- [0136] X₆ 是 N(天冬酰胺) 残基或 T(苏氨酸) 残基 ;
- [0137] X₇ 是 T(苏氨酸) 残基或 A(丙氨酸) 残基 ;
- [0138] LC CDR3 共有序列
- [0139] X₈
- [0140] A13.2 Q Q A N S F P L T

- [0141] A14.2 N
- [0142] A19.2 N
- [0143] A20.2 N
- [0144] A16.2 N
- [0145] A18.2 N
- [0146] A15.2 D
- [0147] QQAX₈5SFPLT (SEQ ID NO :251)
- [0148] X₈ 是 N(天冬酰胺) 残基或 D(天冬氨酸) 残基 ;
- [0149] 第 2 组
- [0150] LC CDR1 共有序列
- [0151] A6 S G D K L G D K Y A C
- [0152] A8
- [0153] SGDKLGDKYAC (SEQ ID NO :15)
- [0154] LC CDR2 共有序列
- [0155] X
- [0156] A6 Q D K K R P S
- [0157] A8 N
- [0158] QDX₉KRPS (SEQ ID NO :252)
- [0159] X₉ 是 K(赖氨酸) 残基或 N(天冬酰胺) 残基 ;
- [0160] LC CDR3 共有序列
- [0161] A6 Q A W D S S T V V
- [0162] A8
- [0163] QAWDSSTVV (SEQ ID NO :107)
- [0164] 第 3 组
- [0165] LC CDR1 共有序列
- [0166] A3 T G S S S N I G A G F D V H
- [0167] A4
- [0168] TGSSSNIGAGFDVH (SEQ ID NO :10)
- [0169] LC CDR2 共有序列
- [0170] A3 D N N N R P S
- [0171] A4
- [0172] DNNNRPS (SEQ ID NO :57) LC CDR3 共有序列
- [0173] A3 Q S Y D S N L S G S I V V
- [0174] A4
- [0175] QSYDSNLSGSIVV (SEQ ID NO :102)
- [0176] 可变重链 CDR
- [0177] 第 1 组
- [0178] HC CDR1 共有序列
- [0179] X₁₀

- [0180] A13 S Y G M H
- [0181] A14 S
- [0182] A19 S
- [0183] A20 S
- [0184] A16 N
- [0185] A18 N
- [0186] A15 N
- [0187] X₁₀YGMH(SEQ ID NO :253)
- [0188] X₁₀ 是 S(丝氨酸) 或 N(天冬酰胺) 残基 ;
- [0189] HC CDR2 共有序列
- [0190] X₁₁
- [0191] A13 V I W Y D G S N K Y Y A D S V K G
- [0192] A14 Y
- [0193] A19 Y
- [0194] A20 Y
- [0195] A16 Y
- [0196] A18 Y
- [0197] A15 F
- [0198] VIWX₁₁DGSNKYYADSVKG(SEQ ID NO :254)
- [0199] X₁₁ 是 Y(酪氨酸) 残基或 F(苯丙氨酸) 残基 ;
- [0200] HC CDR3 共有序列
- [0201] X₁₂ X₁₃
- [0202] A13 G G G I P V A D Y Y Y Y G M D V
- [0203] A14 P Y
- [0204] A19 P Y
- [0205] A20 P Y
- [0206] A16 A Y
- [0207] A18 A Y
- [0208] A15 A F
- [0209] GGGIX₁₂VADYYX₁₃YG]VIDV(SEQ ID NO :255)
- [0210] X₁₂ 是 P(脯氨酸) 残基或 A(丙氨酸) 残基 ;
- [0211] X₁₃ 是 Y(酪氨酸) 残基或 F(苯丙氨酸) 残基 ;
- [0212] 第 2 组
- [0213] HC CDR1 共有序列
- [0214] A6 S Y G I H
- [0215] A8
- [0216] SYGIH(SEQ ID NO :147)
- [0217] HC CDR2 共有序列
- [0218] X₁₄

[0219] A6 V I S Y D G S Y K Y Y A D S V K G

[0220] A8 N

[0221] VISYDGSX₁₄KYYADSVKG (SEQ ID NO :256)

[0222] X₁₄ 是 Y(酪氨酸)或 N(天冬酰胺)残基;

[0223] HC CDR3 共有序列

[0224] A6 G D S W N D R L N Y Y F Y D M D V

[0225] A8

[0226] GDSWNDRLNYYFYDMDV (SEQ ID NO :214)

[0227] 第3组

[0228] HC CDR1 共有序列

[0229] X₁₅ X₁₆ X₁₇

[0230] A3 D Y Y M Y

[0231] A4 G D H

[0232] X₁₅X₁₆YMX₁₇ (SEQ ID NO :257)

[0233] X₁₅ 是 D(天冬氨酸)或 G(甘氨酸)残基;

[0234] X₁₆ 是 Y(酪氨酸)或 D(天冬氨酸)残基;

[0235] X₁₇ 是 Y(酪氨酸)或 H(组氨酸)残基;

[0236] HC CDR2 共有序列

[0237] X₁₈ X₁₉ X₂₀

[0238] A3 W I N P N S G G T N Y V Q K F Q G

[0239] A4 H A R

[0240] WINPNSGGTNX₁₈X₁₉X₂₀KFQG (SEQ ID NO :258)

[0241] X₁₈ 是 Y(酪氨酸)或 H(组氨酸)残基;

[0242] X₁₉ 是 V(缬氨酸)或 A(丙氨酸)残基;

[0243] X₂₀ 是 Q(谷氨酰胺)或 R(精氨酸)残基;

[0244] HC CDR3 共有序列

[0245] X₂₁ X₂₂ X₂₃

[0246] A3 D G G S S G W P L F A Y

[0247] A4 R T D

[0248] (SEQ ID No :259)

[0249] X₂₁ 是 G(甘氨酸)或 R(精氨酸)残基;

[0250] X₂₂ 是 S(丝氨酸)或 T(苏氨酸)残基;

[0251] X₂₃ 是 A(丙氨酸)或 D(天冬氨酸)残基。

[0252] 下表 2 分别提供编码可变重链结构域(H 编号). 和可变轻链结构域(L 编号)的核酸(DNA)序列,以及实例性 TSLP 抗原结合蛋白 A1-A27 的可变重链和可变轻链结构域的氨基酸序列。自各序列的开始至末端依次为各个可变结构域的 CDR1、2 和 3。框架(Fr)区加下划线。自各序列的开始至末端依次为各个可变结构域的框架 1、2、3 和 4(例如,在各序列中,第一个加下划线的序列部分为 Fr1,第二个为 Fr2,第三个为 Fr3 并且最后一个为 Fr4)。

[0253] 表 2

- [0254] H1 DNA
[0255] CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACT
[0256] CTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAACTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGC
[0257] TCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATAAACTACT
[0258] ATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG
[0259] TATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTATATTACTGTGCGAGTCT
[0260] AGTGGGAGCTACCAACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCG
[0261] TCTCCTCA
[0262] (SEQ ID NO :260)
[0263] H1 蛋白
[0264] QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGGSNKY
[0265] YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCASLVGATNYYGMDVWGQGTTVTV
[0266] SS
[0267] (SEQ ID NO :261)
[0268] L1 DNA
[0269] TCTTCTGAGCTGACTCAGGACCCTGCTGTGTCTGTGGCCTTGGGACAGACAGTCAGGATC
[0270] ACATGCCAAGGAGACAGCCTCAGAAGCTATTATGCAAGCTGGTACCAGCAGAAGCCAGG
[0271] ACAGGCCCTGTACTTGTCTCTCTGGTAAAACTACCGGCCCTCAGGGATCCCAGACCG
[0272] ATTCTCTGGCTCCAGCTCAGGAAACACAGCTTCCTTGACCATCACTGGGGCTCAGGCGGA
[0273] AGATGAGGCTGACTACTACTGTAACTCCCGGGACAGAAGTGGTAACCATCTGGTGTTTTC
[0274] GGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA
[0275] (SEQ ID NO :262)
[0276] L1 蛋白
[0277] SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVISGKNYRPSGIPDRFSG
[0278] SSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDRSGNHLVFGGGTKLTVL
[0279] (SEQ ID NO :263)
[0280] H2 DNA
[0281] GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGTCGTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACT
[0282] CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTGATGATTTTACCATGCACTGGGTCCGTCAAGCT
[0283] CCGGGGAAGGGTCTGGAGTGGGTCTCTTATTAGTTGGGATGGTGGTAGCACATACTAT
[0284] GCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACAGCAAAAACTCCCTGTA
[0285] TATGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACAGCGCCTTGTATTACTGTGCAAGAGGTC
[0286] CTTACTACTACTTCTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCT
[0287] CA (SEQ ID NO :264)
[0288] H2 蛋白
[0289] EVQLVESGGVVVQPGGSLRLSCAASGFTFDDFTMHWVRQAPGKGLEWVSLISWDGGSTYY
[0290] ADSVKGRFTISRDN SKNSLYMQMNSLR TEDSALYYCARGPYYYFYGMDVWGQGTTVTVSS
[0291] (SEQ ID NO :265)
[0292] L2 DNA

- [0293] TCTTCTGAGCTGACTCAGGACCCTGCTGTGTCTGTGGCCTTGGGACAGACAGTCAGGATC
- [0294] ACATGCCAAGGAGACAGCCTCAGAACCTATTATGCAAGCTGGTACCAGCAGAAGCCAGG
- [0295] ACAGGCCCCATACTTGTCTCTCTGATAAAAAACAACCGGCCCTCAGGGATCCCAGACCG
- [0296] ATTCTCTGGCTCCAGCTCAGGAAACACAGCTTCCTTGACCATCACTGGGGCTCAGGCGGA
- [0297] AGATGAGGCTGACTATTACTGTAACTCCCGGACAGCAGTGATAACCATCTAGTGGTATT
- [0298] TCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA
- [0299] (SEQ ID NO :266)
- [0300] L2 蛋白
- [0301] SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPGQAPILVISDKNNRPSGIPDRFSG
- [0302] SSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSDNHLVVFGGGTKLTVL
- [0303] (SEQ ID NO :267)
- [0304] H3 DNA
- [0305] CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGT
- [0306] CTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGACTACTATATGTACTGGGTGCGACAGGC
- [0307] CCCTGGACAAGGGCCTGAGTGGATGGGATGGATCAACCTAACAGTGGTGGCACAAACT
- [0308] ATGTACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATGACCAGGGACACGTCCATCAGCACAGCC
- [0309] TACATGGAGCTGAGCAGGATGAGATCCGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGA
- [0310] TGGGGGTAGCAGTGGCTGGCCCCCTCTTTCCTACTGGGGCCTGGGAACCTGGTCAACCGT
- [0311] CTCCTCA (SEQ ID NO :268)
- [0312] H3 蛋白
- [0313] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDYYMYWVRQAPGQGPEWMGWINPNSGGTN
- [0314] YVQKFQGRVTMTTRDTSISTAYMELSRMRSDDTAVYYCARDGGSSGWPLFAYWGLGTLTVT
- [0315] SS (SEQ ID NO :269)
- [0316] L3 DNA
- [0317] CAGTCTGTGCTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGGGGCCCCAGGGCAGAGGGTCACCAT
- [0318] CTCCTGCACTGGGAGCAGCTCCAACATCGGGCAGGTTTTGATGTACACTGGTACCAGCA
- [0319] GCTTCCAGGAACAGCCCCCAAACCTCCTCATCTATGATAACAACAATCGGCCCTCAGGGGT
- [0320] CCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCT
- [0321] CCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCCAGTCTTATGACAGCAACCTGAGTGGTTC
- [0322] GATTGTGGTTTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA (SEQ ID NO :270)
- [0323] L3 蛋白
- [0324] QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGFDVHWYQQLPGTAPKLLIYDNNRPSGVPDR
- [0325] FSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSNLSGSIVVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO :271)
- [0326] H4 DNA
- [0327] CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGT
- [0328] CTCCTGCAAGGCTTCTGGATACATCTTCACCGCGACTATATGCACTGGGTGCGACAGGC
- [0329] CCCTGGACAAGGGCTGGAGTGGATGGGATGGATCAACCTAACAGTGGTGGCACAAACC
- [0330] ATGCACGGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATGACCAGGGACACGTCCATCAGCACAGCC
- [0331] TACATGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGTGAGAGA

- [0332] TAGGGGTACCAGTGGCTGGCCACTCTTTGACTATTGGGGCCAGGGAACACTGGTCACCGT
- [0333] CTCCTCA (SEQ ID NO :272)
- [0334] H4 蛋白
- [0335] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTGDYMHVVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTN
- [0336] HARKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCVRDRGTSGWPLFDYWGQGTLLTV
- [0337] SS (SEQ ID NO :273)
- [0338] L4 DNA
- [0339] CAGTCTGTGCTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGGGGCCCCAGGGCAGAGGGTCACCAT
- [0340] CTCCTGCACTGGGAGCAGCTCCAACATCGGGCAGGTTTTGATGTGCACTGGTACCAGCT
- [0341] GCTTCCAGGAACAGCCCCAACTCCTCATCTTTGATAACAACAATCGCCCCTCAGGGGT
- [0342] CCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCT
- [0343] CCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCCAGTCTATGACAGCAACCTGAGTGGTTC
- [0344] GATTGTGGTATTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA (SEQ ID NO :274)
- [0345] L4 蛋白
- [0346] QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGFDVHWYQLLPGTAPKLLIFDNNNRPSGVPDR
- [0347] FSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSNLSGSIVVFEGGGTKLTVL (SEQ ID NO :275)
- [0348] H5 DNA
- [0349] CAGATGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACT
- [0350] CTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGAACCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGC
- [0351] TCCAGGCAAGGGACTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATAAACACT
- [0352] ATGCAGACTCCGTGAAGGGCGGATTACCATCACCAGAGACAATTCCAAGAACACTCTG
- [0353] AATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGC
- [0354] CCCTCAGTGGGAGCTAGTTCATGAAGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCAC
- [0355] CGTCTCTTCA (SEQ ID NO :360)
- [0356] H5 蛋白
- [0357] QMQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFRTYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSNKH
- [0358] YADSVKGRFTITRDNSKNTLNLQMNSLRAEDTAVYYCARAPQWELVHEAFDIWGQGTMT
- [0359] VSS (SEQ ID NO :361)
- [0360] L5 DNA
- [0361] TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGACAGACGGCCAGGATT
- [0362] ACCTGTGGGGGAAACAACCTTGGAAGTAAAGTGTGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGG
- [0363] CCAGGCCCCTGTGCTGGTCGTCTATGATGATAGCGACCGGCCCTCATGGATCCCTGAGCG
- [0364] ATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGAACACGGCCACCCTGACCATCAGCAGGGGCGAAGCCG
- [0365] GGGATGAGGCCGACTATTACTGTGTCAGGTGTGGGATAGTAGTAGTGATCATGTGGTATTTT
- [0366] GGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA (SEQ ID NO :362)
- [0367] L5 蛋白
- [0368] SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNLGSKSVHWYQQKPGQAPVLLVYDDSDRPSWIPERFS
- [0369] GSNSGNTATLTISRGEAGDEADYYCQVWDSSDHVVFEGGGTKLTVL
- [0370] (SEQ ID NO :363)

- [0371] H6 DNA
- [0372] CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACT
- [0373] CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCATTTTCAGTAGCTATGGCATTCACTGGGTCCGCCAGGCT
- [0374] CCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTTATAAAATACTA
- [0375] TGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGT
- [0376] ATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGG
- [0377] GACTCCTGGAACGACAGATTAACTACTACTTCTACGATATGGACGTCTGGGGCCAAGG
- [0378] GACCACGGTCACCGTCTCCTCA
- [0379] (SEQ ID NO :276)
- [0380] H6 蛋白
- [0381] QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFISSYGIHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSYKYYA
- [0382] DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARGDSWNDRLNYFYDMDVWGQGT
- [0383] TVT VSS (SEQ ID NO :277)
- [0384] L6 DNA
- [0385] TCCTATGAGCTGACTCAGGCACCCTCAGTGTCCGTGTCCCCAGGACAGACAGCCAGCATC
- [0386] ACCTGCTCTGGAGATAAATTGGGGGATAAATATGCTTGCTGGTATCAGCAGAAGCCAGG
- [0387] CCAGTCCCCTGTGCTGGTCATCTATCAAGATAAGAAGCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCG
- [0388] ATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGAACACAGCCACTCTGACCATCAGCGGGACCCAGGCTAT
- [0389] GGATGAGGCTGACTATTACTGTCTCAGGCGTGGGACAGCAGCACTGTGGTATTTTCGGCGGA
- [0390] GGGACCAAGCTGACCGTCCTA
- [0391] (SEQ ID NO :278)
- [0392] L6 蛋白
- [0393] SYELTQAPS SVSPGQTASITCSGDKLGDKYACWYQQKPGQSPVLVIYQDKKRPSGIPERFSG
- [0394] SNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSSTVVFEGGGTKLTVL
- [0395] (SEQ ID NO :279)
- [0396] H7 DNA
- [0397] CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCT
- [0398] CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCG
- [0399] CCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTTCATCCATTACAGTGGGACCACCT
- [0400] ACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGACTTACCCTATCAGTAGACACGTCTAAGAGCCAGT
- [0401] TCTCCCTGAAGCTGAACTCTGTGACTGCCGCGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAG
- [0402] AAGTTGGCAGCTCGTCGGGTAAGTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACC
- [0403] GTCTCCTCA (SEQ ID NO :280)
- [0404] H7 蛋白
- [0405] QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGFIHYSGTYYNP
- [0406] SLKSRLTSLVDTSKSKFSLKLNSVTAADTAVYYCAREVGSSSGNWFDPWGQGT LTVSS
- [0407] (SEQ ID NO :281)
- [0408] L7 DNA
- [0409] TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCCGTGTCCCCAGGACAGACAGCCAGCATC

- [0410] ACCTGCTCTGGAGATAAATTGGGGGATAAATATGCTTGCTGGTATCAGCAGAAGCCAGG
- [0411] CCAGTCCCCTGTGGTGGTCATCTATCAAGATAACAAGCGGCCCTCAGGGATCCCCTGAGCG
- [0412] ATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGAACACAGCCACTTTGACCATCAGCGGGACCCAGGCTAT
- [0413] GGATGAGGCTGACTATTACTGTCAGGCGTGGGACAGCACCCTGCGATATTTTCGGCGGA
- [0414] GGGACCAAGCTGACCGTCCTA
- [0415] (SEQ ID NO :282)
- [0416] L7 蛋白
- [0417] SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDYACWYQQKPGQSPVVVIYQDNKRPSGIPERFSG
- [0418] SNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSTTAIFGGGTKLTVL
- [0419] (SEQ ID NO :283)
- [0420] H8 DNA
- [0421] CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACT
- [0422] CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATTCACTGGGTCCGCCAGGC
- [0423] TCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACT
- [0424] ATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG
- [0425] TATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGG
- [0426] GGACTCCTGGAACGACAGATTAATACTACTTCTACGATATGGACGTCTGGGGCCAAG
- [0427] GGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
- [0428] (SEQ ID NO :284)
- [0429] H8 蛋白
- [0430] QVQLVESGGGWQPGRSLRLSCAASGFTTSSYGIHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYA
- [0431] DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARGDSWNDRLNYYFYDMDVWGQGT
- [0432] TVT VSS (SEQ ID NO :285)
- [0433] L8 DNA
- [0434] TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCCGTGTCCCCAGGACAGACAGCCAGCATC
- [0435] ACCTGCTCTGGAGATAAATTGGGGGATAAATATGCTTGCTGGTAT CAGCAGAAGCCAGG
- [0436] CCAGTCCCCTGTACTGGTCATCTATCAAGATAACAAGCGGCCCTCAGGGATCCCCTGAGCG
- [0437] ATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGAACACAGCCACTTTGACCATCAGCGGGACCCAGGCTAT
- [0438] GGATGAGGCTGACTATTACTGTCAGGCGTGGGACAGCAGCACTGTGGTATTTTCGGCGGA
- [0439] GGGACCAAGCTGACCGTCCTA
- [0440] (SEQ ID NO :286)
- [0441] L8 蛋白
- [0442] SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDYACWYQQKPGQSPVLVIYQDNKRPSGIPERFSG
- [0443] SNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSSTVVFFGGGTKLTVL
- [0444] (SEQ ID NO :287)
- [0445] H9 DNA
- [0446] CAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACT
- [0447] CTCCTGTGCAGCGTCTGGATATACTTCAATAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGC
- [0448] TCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATACATACT

- [0449] ATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACATTTCCAAGAACACTCTGT
- [0450] ATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAG
- [0451] GTCCGGGCGTATAGCAGTGGCTGGTACGCCGCTTTGACTACTGGGCCCAGGGAACCCCT
- [0452] GGTCACCGTCTCCTCA
- [0453] (SEQ ID NO :288)
- [0454] H9 蛋白
- [0455] QVQLVESGGGWQGRSLRLSCAASGYTFNSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSNTY
- [0456] YADSVKGRFTISRDISKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREVRAYSSGWYAAFYDYGQGT
- [0457] VTVSS (SEQ ID NO :289)
- [0458] L9 DNA
- [0459] TCTTCTGAGCTGACTCAGGACCCTGCTGTGTGTGTGGCCTTGGGACAGACAGTCAGGATC
- [0460] ACATGCCAAGGAGACAGCCTCAGAATCTTTTATGCAAACTGGTACCAGCAGAAGCCAGG
- [0461] ACAGGCCCCTGTAGTTGTCTTCTATGGTAAAAACAACCGGCCCTCAGGGATCCCAGACCG
- [0462] ATTCTCTGGCTCCAGCTCAGGAAACACAGCTTCCTTGACCATCACTGCGGCTCAGGCGGA
- [0463] AGATGAGGCTGACTATTATTGTAACCTCCCGGACAGCAGTGGTAACCATGTGGTATTTCCG
- [0464] GCGGAGGGACCACGCTGACCGTCCTA
- [0465] (SEQ ID NO :290)
- [0466] L9 蛋白
- [0467] SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRIFYANWYQQKPGQAPVVFYGKNNRPSGIPDRFS
- [0468] GSSSGNTASLTITAAQAEDEADYYCNSRDSSGNHVVFGGGTTLTVL
- [0469] (SEQ ID NO :291)
- [0470] H10 DNA
- [0471] CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACT
- [0472] CTCCTGTGCAACGTCTGGATTACCTTCAGTAGTTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGC
- [0473] TCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAGTAAATACT
- [0474] ATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG
- [0475] TATCTGCAAATGAACAGGCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGT
- [0476] AAGAAGTGGGAGCTACTACGAACAGTATTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGA
- [0477] CCACGGTCGCCGTCTCCTCA
- [0478] (SEQ ID NO :292)
- [0479] H10 蛋白
- [0480] QVQLVESGGGVVQGRSLRLSCATSGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSSKYY
- [0481] ADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVRSYSYEQYYYGMDVWGQGT
- [0482] VAVSS (SEQ ID NO :293)
- [0483] L10 DNA
- [0484] GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
- [0485] ATCACTTGCCGGGCAAATCAGTACATTAGCACCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAAACCA
- [0486] GGGAAAGCCCCTAAGGTCTGATTTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
- [0487] AGGTTTCAGTGGCAGTGGATTTGAGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT

- [0488] GAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGCAGAGCTACACTACCCCGATCACCTTTCGGCCA
- [0489] AGGGACACGACTGGAGATTA
- [0490] (SEQ ID NO :294)
- [0491] L10 蛋白
- [0492] DIQMTQSPSSLASVGDRTTITCRANQYISTYLNWYQQKPGKAPKVLIIYAASSLQSGVPSRFS
- [0493] GSGETDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYTTPITFGQGTRLEIK
- [0494] (SEQ ID NO :295)
- [0495] H11 DNA
- [0496] GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACT
- [0497] CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGTTATAGCATGAACTGGGTCCGCCAGGC
- [0498] TCCAGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTGGTCGTACTAGTAGCGTATACTA
- [0499] CGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATGCCAAGAACTCACTGT
- [0500] ATCTGCACATGAACAGCCTGAGAGACGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAAGT
- [0501] GGGATCTACTACGACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGT
- [0502] CTCCTCA (SEQ ID NO :296)
- [0503] H11 蛋白
- [0504] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSYISGRITSSVYYA
- [0505] DSVKGRFTISRDAKNSLYLHMNSLRDEDTAVYYCARSGIYYDYYGMDVWGQGTITVTVSS
- [0506] (SEQ ID NO :297)
- [0507] L11 DNA
- [0508] GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCCCC
- [0509] ATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAAACAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCT
- [0510] TGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGACATCCACCCGG
- [0511] GAAGGCGGGTCCCTGACCGATTCACTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCAC
- [0512] CATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTATTTTACTAC
- [0513] TCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA (SEQ ID NO :298)
- [0514] L11 蛋白
- [0515] DIVMTQSPDSLAVSLGERAPINCKSSQSVLNSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWTSTREG
- [0516] GVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQYFTTPWTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO :299)
- [0517] H12 DNA
- [0518] CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACT
- [0519] CTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGC
- [0520] TCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACT
- [0521] ATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG
- [0522] TATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGG
- [0523] GGCAGCCACTGCTATAGATTACTACTCTCTACGGTATGGACGTCTGGGGCCTAGGGAC
- [0524] CACGGTCACCGTCTCCTCA
- [0525] (SEQ ID NO :300)
- [0526] H12 蛋白

- [0527] QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSNKYY
- [0528] ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAATAIDYYYSYGM DVWGLGTT
- [0529] VTVSS (SEQ ID NO :301)
- [0530] L12 DNA
- [0531] GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTGGGAGACAGAGTCACC
- [0532] ATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGTAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCGGAAACCA
- [0533] GGAAAAGCCCCTAAGTTCCTGATCTATACTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
- [0534] CGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
- [0535] GAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGGCTGACAGTTTCCCGCTCACTTTTCGGCGG
- [0536] AGGGACCAAGGTGGAGATCAAA
- [0537] (SEQ ID NO :302)
- [0538] L12 蛋白
- [0539] DIQMTQSPSSVSASVGRVTITCRASQGISSWLAWYQRKPGKAPKFLIYTASSLQSGVPSRFS
- [0540] GSQSGTDFLTITSLQPEDSATYYCQQADSFPLTFGGGTKVEIK
- [0541] (SEQ ID NO :303)
- [0542] H13 DNA
- [0543] CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACT
- [0544] TCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGC
- [0545] TCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACT
- [0546] ATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATT CACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG
- [0547] TATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGG
- [0548] GGGGGTATACCAGTAGCTGACTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGA
- [0549] CCACGGTCACCGTCTCCTCA
- [0550] (SEQ ID NO :304)
- [0551] H13 蛋白
- [0552] QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSNKYY
- [0553] ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGGIPVADYYYYGMDVWGQGT
- [0554] VTVSS (SEQ ID NO :305)
- [0555] L13.1 DNA
- [0556] GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCC
- [0557] ATCTCCTGCAGGTCTAGTCAAAGCCTCGTCTACAGTGATGGAGACACCTACTTGAATTGG
- [0558] TTTCAGCAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCGCCTAATTTATAAGGTTTCTAACTGGGAC
- [0559] TCTGGGGTCCCATACAGATTACAGCGGCAGTGGGTGAGGCACTGATTTACACTGCAAATC
- [0560] AGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGATTTACTACTGCATGCAAGGTACACACTGGCC
- [0561] TCCGGCCTTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA (SEQ ID NO :306)
- [0562] L13.1 蛋白
- [0563] DVVM TQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYSDGDTYLNWFQQRPGGQSPRRLIYKVS NWDSG
- [0564] VPYRFSGSGSGTDFLTQISRVEAEDVGTYTCMQGTHWPPAFGQGTRLEIK (SEQ ID NO :307)
- [0565] L13.2 DNA

- [0566] GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
- [0567] ATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTCTTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCA
- [0568] GGGAAAGCCCCAAGCTCCTGATGTATAACACATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATC
- [0569] AAGGT TCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGC
- [0570] CTGAAGATTTTGCAAGTTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTTTCCCTCTCACTTTTCGGCG
- [0571] GAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA
- [0572] (SEQ ID NO :308)
- [0573] L13.2 蛋白
- [0574] DIQMTQSPSSVSASVGRVTITCRASQGLSSWLAWYQQKPGKAPKLLMYNTSSLQSGVPSRF
- [0575] SGSGSGTDFSLTISSLPEDFASYCQQANSFPLTFGGGTKVEIK
- [0576] (SEQ ID NO :309)
- [0577] H14 DNA
- [0578] CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACT
- [0579] CTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGC
- [0580] TCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACT
- [0581] ATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG
- [0582] TATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGG
- [0583] GGGGGTATACCAGTAGCTGACTACTAC TACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGA
- [0584] CCACGGTCACCGTCTCCTCA
- [0585] (SEQ ID NO :304)
- [0586] H14 蛋白
- [0587] QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAIVWYDGSNKYY
- [0588] ADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGGIPVADYYYYGMDVWGQGT
- [0589] TVVSS (SEQ ID NO :305)
- [0590] L14.1 DNA
- [0591] GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCC
- [0592] ATCTCCTGCAGGTCTAGTCAAAGCCTCGTCTACAGTGATGGAACACCTACTTGAATTGG
- [0593] TTTCAGCAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCGGAATTTATAAGGTTTCTAACTGGGAC
- [0594] TCTGGGGTCCCAGACAGATTACAGCGCATTGGGTGAGGCACTGACTTCACACTGAAAATC
- [0595] AGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTACTACTGCATGCAAGGTACACACTGGCC
- [0596] TCCGGCCTTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA (SEQ ID NO :310)
- [0597] L14.1 蛋白
- [0598] DVVMTSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYSDGNTYLNWFQQRPQGSPRRLLYKVSNWDSG
- [0599] VPDRFSGIGSGTDFTLKISRVEAEDVGYYCMQGTHWPPAFGQGRLEIK (SEQ ID NO :311)
- [0600] L14.2 DNA
- [0601] GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
- [0602] ATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTCTTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCA
- [0603] GGGAAAGCCCCAAGCTCCTGATGTATAACACATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATC
- [0604] AAGGTTTACGCGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTACCATCAGCAGCCTGCAGC

- [0605] CTGAAGATTTTGAAGTTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTTTCCCTCTCACTTTTCGGCG
- [0606] GAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA
- [0607] (SEQ ID NO :312)
- [0608] L14.2 蛋白
- [0609] DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGLSSWLAWYQQKPGKAPKLLMYNTSSLQSGVPSRF
- [0610] SGSGSGTDFSLTISSLQPEDFASYCQQANSFPLTFGGGTKVEIK
- [0611] (SEQ ID NO :309)
- [0612] H15 DNA
- [0613] CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAAGTCCCTGAGACT
- [0614] CTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCCCTTCAGTAACTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGC
- [0615] TCCAGGCAAGGGACTGGAATGGGTGGCAGTTATATGGTTTGATGGAAGTAATAAATACT
- [0616] ATGCGGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATCCCAAGAACACGCTG
- [0617] TATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGG
- [0618] GGGGGTATAGCAGTGGCTGACTACTACTTCTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGA
- [0619] CCACGGTCACCGTCTCCTCA
- [0620] (SEQ ID NO :313)
- [0621] H15 蛋白
- [0622] QVQLVESGGGVVQPGKSLRLSCAASGFPFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWFDGSNKYY
- [0623] ADSVKGRFTISRDNPKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGGIAVADYYFYGMDVWGQGT
- [0624] TVVSS (SEQ ID NO :314)
- [0625] L15.1 DNA
- [0626] GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCC
- [0627] ATCTCCTGCAGGTCTAGTCAAAGCCTCATATACAGTGATGGAACACTTACTTGAATTGG
- [0628] TTTCAACAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCGCCTAATTTATAAGGTTTCTAACTGGGAC
- [0629] TCTGGGGTCCCAGACAGATTACAGCGGCAGTGGGTGAGGCACTGATTTACACTGAAAAAT
- [0630] CAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGATTTATTACTGCATGCAAGGTACACACTGGC
- [0631] CTCCGGCCTTTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAAA (SEQ ID NO :315)
- [0632] L15.1 蛋白
- [0633] DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLIYSDGNTYLNWFQQRPQQSPRRLIYKVSNWDSGV
- [0634] PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCMQGTHWPPAFGQGTTRLEIK (SEQ ID NO :316)
- [0635] L15.2 DNA
- [0636] GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
- [0637] ATTACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAAACCA
- [0638] GGGAAAGCCCCTAAGGTCTGACCTATACTACATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
- [0639] AGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
- [0640] GAAGATTTTGCTACTTACTTTTGTCAACAGGCTGACAGTTTCCCTCTCACTTTTCGGCGGG
- [0641] GGGACCAAGGTGGAGATCAAA (SEQ ID NO :317)
- [0642] L15.2 蛋白
- [0643] DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKVLTYTTSSLQSGVPSRFS

- [0644] GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQADSFPLTFGGGTKVEIK
- [0645] (SEQ ID NO :318)
- [0646] H16 DNA
- [0647] CAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACT
- [0648] CTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGC
- [0649] TCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACT
- [0650] ATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG
- [0651] TATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGG
- [0652] GGGGGTATAGCAGTGGCTGACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGA
- [0653] CCAGGGTCACCGTCTCCTCA
- [0654] (SEQ ID NO :319)
- [0655] H16 蛋白
- [0656] QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSKNY
- [0657] YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGGIAVADYYYYYGMDVWGQG
- [0658] TTVTVSS (SEQ ID NO :320)
- [0659] L16.1 DNA
- [0660] GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTTGGACAGCCGGCCTCC
- [0661] ATCTCCTGCAGGTCTAGTCAAAGCCTCGTATACAGTGATGGAAACACCTACTTGAATTGG
- [0662] TTTCAGCAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCGCCTAATTTATAAGGTTTCTTACTGGGAC
- [0663] TCTGGGGTCCCAGACAGATTACGCGGCAGTGGGTCAAGCACTGATTTCACTGAAAAAT
- [0664] CAGTAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGGTACACACTGGC
- [0665] CTCCGGCCTTTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAT (SEQ ID NO :321)
- [0666] L16.1 蛋白
- [0667] DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYSDGNTYLNWFQQRPQGSPRRLIYKVSYWDG
- [0668] VPDRFSGSGSSTDFTLKISRVEAEDVGYYCMQGTHWPPAFGQGRLEIK (SEQ ID NO :322)
- [0669] L16.2 DNA
- [0670] GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
- [0671] ATCACTTGTCGGGCGAGTCAGAGTCTTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCA
- [0672] GGGAAAGCCCTAAACTCCTGCTCCATAATGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
- [0673] AGGTTACGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
- [0674] GAAGATTTTGTAAATTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTTTCCCTCTCACTTTTCGGCGGA
- [0675] GGGACCAGGGTGGAGATCAAA
- [0676] (SEQ ID NO :323)
- [0677] L16.2 蛋白
- [0678] DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQSLSSWLAWYQQKPKAPKLLLNASSLQSGVPSRFS
- [0679] GSGSGTDFTLTISSLQPEDFVNYYCQQANSFPLTFGGGTRVEIK
- [0680] (SEQ ID NO :324)
- [0681] H17 DNA
- [0682] CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTAAGACT

- [0683] CTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTAAGTAGTTATGGCATGCTCTGGGTCCGCCAGGC
- [0684] TCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTTTATGGTTTGATGGAAGTTATAAAAACT
- [0685] ATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG
- [0686] TATCTGCAAATGAACAGCCTGCGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGA
- [0687] TAGTACAACATATGGCCCACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC
- [0688] A (SEQ ID NO :325)
- [0689] H17 蛋白
- [0690] QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTLSSYGMLWRQAPGKGLEWAVLWFDGSYKNY
- [0691] ADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSTMAHFDYWGQGLTVTVSS
- [0692] (SEQ ID NO :326)
- [0693] L17 DNA
- [0694] CAGACTGTGGTGACCCAGGAGCCATCGTTCTCAGTGTCCCCTGGAGGGACAGTCACACTC
- [0695] ACTTGTGGCTTGAACCTCTGGCTCAGTCTCTACTAGTTACTTCCCCAGCTGGTACCAGCAG
- [0696] ACCCCAGGCCAGGGTCCACGCACGCTCATCTACAGCACAACAGTCGCTCTTCTGGGGTC
- [0697] CCTGATCGCTTCTCTGGCTCCATCCTTGGGAACAAAGCTGCCCTCACCATCACGGGGGCC
- [0698] CAGGCAGATGATGAATCTGATTATTACTGTGTGCTGTATATGGGTAGAGGCATTTGGGTG
- [0699] TTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA (SEQ ID NO :327)
- [0700] L17 蛋白
- [0701] QTVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCGLNSGSVSTSYFPSWYQQTPGQAPRTLITYSTNSRSSGVPDRF
- [0702] SGSILGNKAALTITGAQADDES DYCVLYMGRGIWVFEGGGTKLTVL
- [0703] (SEQ ID NO :328)
- [0704] H18 DNA
- [0705] CAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACT
- [0706] CTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAACATATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGC
- [0707] TCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATAAACT
- [0708] ATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG
- [0709] TATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGG
- [0710] GGGGGGTATAGCAGTGGCTGACTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGA
- [0711] CCACGGTCACCGTCTCCTCA
- [0712] (SEQ ID NO :319)
- [0713] H18 蛋白
- [0714] QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSNKY
- [0715] YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGGIAVADY YYYGMDVWGQG
- [0716] TTVTVSS (SEQ ID NO :320)
- [0717] L18.1 DNA
- [0718] GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCC
- [0719] ATCTCCTGCAGGTCTAGTCAAAGCCTCGTATACAGTGATGGAACACCTACTTGAATTGG
- [0720] TTTCAGCAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCGCCTAATTTATAAGGTTTCTTACTGGGAC
- [0721] TCTGGGGTCCCAGACAGATTACAGCGGCAGTGGGTGAGGCACTGATTTACACTGAAAAAT

- [0722] CAGTAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGGTACACACTGGC
- [0723] CTCCGGCCTTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATCAAA (SEQ ID NO :329)
- [0724] L18.1 蛋白
- [0725] DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYSDGNTYLNWFQQRPGQSPRRLIYKVSYWDSG
- [0726] VPDRFSGSGTDFTLKISRVEAEDVGYYCMQGTHWPPAFGQGTREIK (SEQ ID NO :330)
- [0727] L18.2 DNA
- [0728] GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
- [0729] ATCACTTGTCGGGCGAGTCAGAGTCTTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCA
- [0730] GGGAAAGCCCCTAAACTCCTGCTCTATAATGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGCCCCATCA
- [0731] AGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
- [0732] GAAGATTTTGTAACCTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTTTCCCTCTCACTTTTCGGCGGA
- [0733] GGGACCAGGGTGGAGATCAAA
- [0734] (SEQ ID NO :331)
- [0735] L18.2 蛋白
- [0736] DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQSLSSWLAWYQQKPGKAPKLLLYNASSLQSGAPSRFS
- [0737] GSGSGTDFTLTISSLQPEDFVITYYCQQANSFPLTFGGGTRVEIK
- [0738] (SEQ ID NO :332)
- [0739] H19 DNA
- [0740] CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACT
- [0741] CTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGC
- [0742] TCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACT
- [0743] ATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG
- [0744] TATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGG
- [0745] GGGGGTATACCAGTAGCTGACTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGA
- [0746] CCACGGTCACCGTCTCCTCA
- [0747] (SEQ ID NO :304)
- [0748] H19 蛋白
- [0749] QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSNKYY
- [0750] ADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGGIPVADYYYYGMDVWGQGT
- [0751] TVVSS (SEQ ID NO :30S)
- [0752] L19.1 DNA
- [0753] GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCGCACCCCTTGGACAGCCGGCCTCC
- [0754] ATCTCCTGCAGGTCTAGTCAAAGCCTCGTCTACAGTGATGGAGACACCTACTTGAATTGG
- [0755] TTTCAGCAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCGCCTAATTTATAAGGTTTCTAACTGGGAC
- [0756] TCTGGGGTCCCATACAGAmAGCGGCAGTGGGTGAGGCACTGATTTCACTGCAAAATC
- [0757] AGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGATTTACTACTGCATGCAAGGTACACACTGGCC
- [0758] TCCGGCCTTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA (SEQ ID NO :306)
- [0759] L19.1 蛋白
- [0760] DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYSDGDTYLNWFQQRPGQSPRRLIYKVSNWDSG

- [0761] VPYRFSGSGSGTDFTLQISRVEAEDVGIIYYCMQGTHWPPAFGQGTRLEIK (SEQ ID NO :307)
- [0762] L19.2 DNA
- [0763] GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
- [0764] ATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTCTTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCA
- [0765] GGGAAAGCCCCAAGCTCCTGATGTATAACACATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATC
- [0766] AAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTTCAGTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGC
- [0767] CTGAAGATTTTGCAAGTTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTTTCCCTCTCACTTTTCGGCG
- [0768] GAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA
- [0769] (SEQ ID NO :308)
- [0770] L19.2 蛋白
- [0771] DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGLSSWLAWYQQKPGKAPKLLMYNTSSLQSGVPSRF
- [0772] SGSGSGTDFSLTISSLQPEDFASYCQQANSFPLTFGGGTKVEIK
- [0773] (SEQ ID NO :309)
- [0774] H20 DNA
- [0775] CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACT
- [0776] CTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGC
- [0777] TCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACT
- [0778] ATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG
- [0779] TATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGG
- [0780] GGGGGTATACCAGTAGCTGACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGA
- [0781] CCACGGTCACCGTCTCCTCA
- [0782] (SEQ ID NO :304)
- [0783] H20 蛋白
- [0784] QVQLVESGGGVVQPGRSRLRSCAASGFTPSYGMHWVRQAPGKGLEWVAIVWYDGSNKYY
- [0785] ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARGGGIPVADYYYYGMDVWGQGT
- [0786] TVVSS (SEQ ID NO :305)
- [0787] L20.1 DNA
- [0788] GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCC
- [0789] ATCTCCTGCAGGTCTAGTCAAAGCCTCGTCTACAGTGATGGAGACACCTACTTGAATTGG
- [0790] TTTCAGCAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCGCCTAATTTATAAGGTTTCTAACTGGGAC
- [0791] TCTGGGGTCCCATACAGATTACAGCGGCAGTGGGTGAGGCACTGATTTACACTGCAAATC
- [0792] AGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGATTTACTACTGCATGCAAGGTACACACTGGCC
- [0793] TCCGGCCTTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA (SEQ ID NO :306)
- [0794] L20.1 蛋白
- [0795] DVVM TQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYSDGDTYLNWFQQRPQQSPRRLLIYKVS NWDSG
- [0796] VPYRFSGSGSGTDFTLQISRVEAEDVGIIYYCMQGTHWPPAFGQGTRLEIK (SEQ ID NO :307)
- [0797] L20.2 DNA
- [0798] GACATCCAGATGACCCAGTCCCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
- [0799] ATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTCTTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCA

- [0800] GGGAAAGCCCCAAGCTCCTGATGTATAACACATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATC
- [0801] AAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTTCAGTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGC
- [0802] CTGAAGATTTTGCAAGTTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTTTCCCTCTCACTTTTCGGCG
- [0803] GAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA
- [0804] (SEQ ID NO :333)
- [0805] L20.2 蛋白
- [0806] DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGLSSWLAWYQQKPGKAPKLLMYNTSSLQSGVPSRF
- [0807] SGSGSGTDFSLTISSLQPEDFASYCQQANSFPLTFGGGTKVEIK
- [0808] (SEQ ID NO :309)
- [0809] H21 DNA
- [0810] GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACT
- [0811] CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGC
- [0812] TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCAATTAGTGGTAGTGGTGAAGTACACACT
- [0813] ACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG
- [0814] TATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAAGA
- [0815] TCTCAACTGGGAGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
- [0816] (SEQ ID NO :334)
- [0817] H21 蛋白
- [0818] EVQLLESQGLVQPGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTHYA
- [0819] DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDLNWGAFDIWGQGTMTVSS (SEQ
- [0820] ID NO :335)
- [0821] L21 DNA
- [0822] CAGTCTGTGCTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGGGGCCCCAGGGCAGAGGGTCACCAT
- [0823] CTCCTGCACTGGGAGCAGCTCCAACATTGGGGCGGGTTATGTTGTACATTGGTACCAGCA
- [0824] GCTTCCAGGAACAGCCCCCAAACCTCCTCATCTATGGTAACAGCAATCGGCCCTCAGGGGT
- [0825] CCCTGACCAATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCACTGGACT
- [0826] CCAGTCTGAGGATGAGGCTGATTACTGCAAAGCATGGGATAACAGCCTGAATGCTC
- [0827] AAGGGTATTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA (SEQ ID NO :336)
- [0828] L21 蛋白
- [0829] QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYVVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDQ
- [0830] FSGSKSGTSASLAITGLQSEDEADYYCKAWDNSLNAQGVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO :337)
- [0831] H22 DNA
- [0832] GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGCACAGCCGGGGGGTCCCTGAGACT
- [0833] CTCCTGTGCAGGCTCTGGATTCTCCTTTAGAGGCTATGTCATGACTTGGGTCCGCCAGGCT
- [0834] CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGGAATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTA
- [0835] CGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGT
- [0836] GTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAAGGA
- [0837] GACAGCTCGAACTACTACTCCGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCATCGT
- [0838] CTCCTCA (SEQ ID NO :338)

- [0839] H22 蛋白
- [0840] EVQLLESQGLAQPGGSLRLSCAGSGFSFRGYVMTWVRQAPGKGLEWVSGISGSGGSTYYA
- [0841] DSVKGRFTISRDNKNTLCLQMNSLRAEDTAVYYCAKGDSSNYYSGMADVWGQGTTVIVSS
- [0842] (SEQ ID NO :339)
- [0843] L22 DNA
- [0844] GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACC
- [0845] ATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTCATACAACTCCAACAATAAGAACTACTTAGCT
- [0846] TGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTACTGGGCTTCTACCCGG
- [0847] GAATCCGGGGTCCCTGACCGATTGAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACC
- [0848] ATCAGCAGCCTGCAGGCTGAGGATGTGGCAATTTATTACTGTCAGCAATTTTATGGTCCCT
- [0849] CCTCTCACTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA (SEQ ID NO :340)
- [0850] L22 蛋白
- [0851] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYNSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRES
- [0852] GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAIYYCQQFYGPPLTFGGGTKEIK (SEQ ID NO :341)
- [0853] H23 DNA
- [0854] CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGT
- [0855] CTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGC
- [0856] CCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAACCCTAACAAATGGTGGCACAAACT
- [0857] ATGGACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATGACCAGGGACACGTCCATCAGCACAGCC
- [0858] TACATGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGG
- [0859] GAAGTGAACGACGATGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTC
- [0860] A (SEQ ID NO :342)
- [0861] H23 蛋白
- [0862] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYMHVVRQAPGQGLEWMGWINPNNGGTN
- [0863] YGQKFQGRVTMTDRDTSISTAYMELSRLSDDTAVYYCARGNWNDDAFDIWGQGTMTVSS
- [0864] (SEQ ID NO :343)
- [0865] L23 DNA
- [0866] TCCTATGAGCTGACTCAGTCACCTCAGTGTCCGTGTCCCAGGACAGACAGCCAGCATC
- [0867] ACCTGTTCTGGTGATAAATTGGGGGATAAATTTGCTTTCTGGTATCAGCAGAAGCCAGGC
- [0868] CAGTCCCCTGTGCTGGTCATCTATCAAGATAGCAAGCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGA
- [0869] TTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGAACACAGCCACTCTGACCATCAGCGGGACCCAGGCTATG
- [0870] GATGAGGCTGACTATTACTGTGAGGCGTGGGACAGCAGCGCCGGGGGGGTATTTCGGCG
- [0871] GAGGGACCAAGTTGACCGTCCTA
- [0872] (SEQ ID NO :344)
- [0873] L23 蛋白
- [0874] SYELTQSPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKFAFWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGS
- [0875] NSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSSAGGVFGGGTKLTVL
- [0876] (SEQ ID NO :345)
- [0877] H24 DNA

- [0878] CAGGTGCAACTGGAGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACT
[0879] CTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGC
[0880] TCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATAAACT
[0881] ATGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG
[0882] TATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAAT
[0883] GGGGTTTACTATGGTTCGGGGAGCCCTCTACTACGGTATGGACGTCTTGGGGCCAAGGGA
[0884] CCACGGTCACCGTCTCCTCA
[0885] (SEQ ID NO :346)
[0886] H24 蛋白
[0887] QVQLEESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSNKYY
[0888] VDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARMGFTMVRGALYYGMDVWGQGT
[0889] TVTVSS (SEQ ID NO :347)
[0890] L24 DNA
[0891] TCTTCTGAGCTGACTCAGGACCCTGCTGTGTCTGTGGCCTTGGGACAGACAGTCAGGATC
[0892] ACATGCCAAGGAGACAGCCTCAGAAGCTATCATGCAAGCTGGTACCAGCAGAAGCCAGG
[0893] ACAGGCCCTGTACTTGTATCTATGGTGAAAAACAACCGGCCCTCAGGGATCCCAGACCG
[0894] ATTCTCTGACTCCAGTTCAGGAAACACAGCTTCCTTGACCATCACTGGGGCTCAGGCGGA
[0895] AGATGAGGCTGACTATTATTGTAATTATCGGGACAACAGTGGTAACCATCTGGTGTTTTCG
[0896] GCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA
[0897] (SEQ ID NO :348)
[0898] L24 蛋白
[0899] SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYHASWYQQKPGQAPVLVIYGENNRPSGIPDRFSD
[0900] SSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCN YRDNSGNHLVFGGGTKLTVL
[0901] (SEQ ID NO :349)
[0902] H25 DNA
[0903] GAGGTGCAGCTGTTGGAATCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACT
[0904] CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGC
[0905] TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTCGTAGTGGTAGTACCACATACT
[0906] ACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG
[0907] TATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGTGGAACC
[0908] GAGATATTTTACTGTTATTAGGCGACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC
[0909] A (SEQ ID NO :350)
[0910] H25 蛋白
[0911] EVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISRSGSTTYAD
[0912] SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYCVEPYFDWLLGDWGQGTLVTVSS (SEQ
[0913] ID NO :351)
[0914] L25 DNA
[0915] GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACC
[0916] ATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAACCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCT

- [0917] TGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCTTCTACCCGG
- [0918] GAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCTAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACC
- [0919] ATCAGCAGCCTGCAGGCTGAGGATGTGGCAATTTATTACTGTCAGCAATTTTATGGTCCCT
- [0920] CCTCTCACTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA (SEQ ID NO :340)
- [0921] L25 蛋白
- [0922] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYNSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRES
- [0923] GVPDRFSGSGSDFTLTITSSLOAEDVAIYYCQQFYGPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO :341)
- [0924] H26 DNA
- [0925] CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACT
- [0926] CTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGC
- [0927] TCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAAATGGTATGAAGGAAGTAATAAATACT
- [0928] ATGGAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG
- [0929] TATTTGCAAATGAACAGTCTGAGAGGCGAGGATACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGG
- [0930] CGCCACGACTACGGTGACTTCTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGG
- [0931] TCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO :352)
- [0932] H26 蛋白
- [0933] QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVKWYEGSNKY
- [0934] YGDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRGEDTAVYYCARGAHIDYGFYYGMDVWGQGT
- [0935] TVVSS (SEQ ID NO :353)
- [0936] L26 DNA
- [0937] TCCTATGAACTGACTCAGCCAGCCTCAGTGTCCGTGTCCCCAGGACAGATAGCCAGCATC
- [0938] ACCTGCTCTGGAGATAATTTGGGGGATAAATATATTTGCTGGTATCAGCAGAAGCCAGGC
- [0939] CAGTCCCCTGTGCGGGTCATCTATCAAGATAACAAGCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGT
- [0940] TTCTCTGGCTCCAATTCTGGGAACACAGCCACTCTGACCATCAGCGGGACCCAGGCTATG
- [0941] GATGAGGCTGACTATTACTGTGAGGCGTGGGACAGCAGCACTGTGGTATTCGGCGGAG
- [0942] GGACCAAGCTGACCGTCCTA
- [0943] (SEQ ID NO :354)
- [0944] L26 蛋白
- [0945] SYELTQPASVSVSPGQIASITCSGDNLDKYLICWYQQKPGQSPVRVIYQDNKRPSGIPERFSGS
- [0946] NSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSSTVVFGGGTKLTVL
- [0947] (SEQ ID NO :355)
- [0948] H27 DNA
- [0949] GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACT
- [0950] CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTITAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGC
- [0951] TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTTATAGTGGCGGTAGCACATACT
- [0952] ACGCAGGCTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG
- [0953] TATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAAAGA
- [0954] TCGGGAGGGAGCGACTTGGTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCA
- [0955] CCGTCTCCTCA (SEQ ID NO :356)

- [0956] H27 蛋白
- [0957] EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT FSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISYSGGSTYYA
- [0958] GSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDREGATWYYGMDVWGQGTTVTV
- [0959] SS(SEQ ID NO :357)
- [0960] L27 DNA
- [0961] TCCTATGAACTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCCGTGTCCCCAGGACAGACAGCCAGCATC
- [0962] ACCTGCTCTGGAGATAAATTGGGGGAAAGCTATGCTTGCTGGTATCAGCAGAAGCCAGG
- [0963] CCAGTCCCCTGTACTGGTCATCTATCAAGATTACAAGCGGCCCTCAGGGATCCCCTGAGCG
- [0964] CTTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGAACACAGCCACTCTGACCATCAGCGGGACCCAGGCTAT
- [0965] GGATGAGGCTGACTATTACTGTCAGGCGTGGGACAGAAGTACTGTACTATTTTCGGCGGA
- [0966] GGGACCAAGCTGACCGTCCTA
- [0967] (SEQ ID NO :358)
- [0968] L27 蛋白
- [0969] SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGESYACWYQQKPGQSPVLVIYQDYKRPSGIPERFSGS
- [0970] NSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDRSTVLFGGGTKLTVL
- [0971] (SEQ ID NO :359)

[0972] 本发明抗原结合蛋白的具体实施例包含一或多个与一或多个 CDR 氨基酸序列相同的氨基酸序列,并且另外可包含一或多个上述 FR。在一实施例中,抗原结合蛋白包含上述轻链 CDR1 序列。在另一实施例中,抗原结合蛋白包含上述轻链 CDR2 序列。在另一实施例中,抗原结合蛋白包含上述轻链 CDR3 序列。在另一实施例中,抗原结合蛋白包含上述重链 CDR1 序列。在另一实施例中,抗原结合蛋白包含上述重链 CDR2 序列。在另一实施例中,抗原结合蛋白包含上述重链 CDR3 序列。在另一实施例中,抗原结合蛋白另外包含上述轻链 FR1 序列。在另一实施例中,抗原结合蛋白另外包含上述轻链 FR2 序列。在另一实施例中,抗原结合蛋白另外包含上述轻链 FR3 序列。在另一实施例中,抗原结合蛋白另外包含上述轻链 FR4 序列。在另一实施例中,抗原结合蛋白另外包含上述重链 FR1 序列。在另一实施例中,抗原结合蛋白另外包含上述重链 FR2 序列。在另一实施例中,抗原结合蛋白另外包含上述重链 FR3 序列。在另一实施例中,抗原结合蛋白另外包含上述重链 FR4 序列。

[0973] 在一实施例中,本发明提供包含轻链可变结构域的抗原结合蛋白,所述结构域所包含氨基酸序列与选自 L1 至 L27 组成的群组的轻链可变结构域序列的差异仅为 15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、1 或 0 个残基,其中每个所述序列差异独立地为缺失、插入、或取代一个氨基酸残基中的任一者。在另一实施例中,轻链可变结构域所包含氨基酸序列中至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、或 99% 与选自 L1-L27 组成的群组的轻链可变结构域序列相同。在另一实施例中,轻链可变结构域包含由核苷酸序列编码的氨基酸序列,所述核苷酸序列中至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、或 99% 与编码选自 L1-L27 组成的群组的轻链可变结构域的核苷酸序列相同。在另一实施例中,轻链可变结构域包含由多核苷酸编码的氨基酸序列,所述多核苷酸可在中等严格条件下与编码选自 L1-L27 组成的群组的轻链可变结构域的多核苷酸的补体杂交。在另一实施例中,轻链可变结构域包含由多核苷酸编码的氨基酸序列,所述多核苷酸可在高度严格条件下与 L1-L27 的轻链多核苷酸的补体杂交。

[0974] 在另一实施例中,本发明提供包含重链可变结构域的抗原结合蛋白,所述结构域所包含氨基酸序列与选自 H1-H27 组成的群组的重链可变结构域序列的差异仅为 15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、1 或 0 个残基,其中每个所述序列差异独立地为缺失、插入、或取代一个氨基酸残基中的任一者。在另一实施例中,重链可变结构域所包含氨基酸序列中至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、或 99% 与选自 H1-H27 组成的群组的重链可变结构域序列相同。在另一实施例中,重链可变结构域包含由核苷酸序列编码的氨基酸序列,所述核苷酸序列中至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、或 99% 与编码选自 H1-H27 组成的群组的重链可变结构域的核苷酸序列相同。在另一实施例中,重链可变结构域包含由多核苷酸编码的氨基酸序列,所述多核苷酸可在中等严格条件下与编码选自 H1-H27 组成的群组的重链可变结构域的多核苷酸的补体杂交。在另一实施例中,重链可变结构域包含由多核苷酸编码的氨基酸序列,所述多核苷酸可在高度严格条件下与编码选自 H1-H27 组成的群组的重链可变结构域的多核苷酸的补体杂交。

[0975] 在上表 2 所提供的某些实施例中,两个轻链与单一重链相连,例如如 L-12.1、L-12.2 等所显示。这些替代性轻链各自与单一重链配对。在这些实施例中,可如下所述来分析轻链和重链的组合,并且可选择提供较大 TSLP 中和活性的轻链和重链组合。

[0976] 其它实施例包括包含以下组合的抗原结合蛋白:L1H1、L2H2、L3H3、L4H4、L5H5、L6H6、L7H7、L8H8、L9H9、L10H10、L11H11、L12H12、L13H13、L14H14、L15H15、L16H16、L17H17、L18H18、L19H19、L20H20、L21H21、L22H22、L23H23、L24H24、L25H25、L26H26、和 L27H27。

[0977] 本发明抗原结合蛋白(例如抗体、抗体片段、和抗体衍生物)可另外包含任何业内已知的恒定区。轻链恒定区可为例如 κ -或 λ -型轻链恒定区,例如人类 κ -或 λ -型轻链恒定区。重链恒定区可为(例如) α -、 δ -、 ϵ -、 γ -、或 μ -型重链恒定区,例如人类 α -、 δ -、 ϵ -、 γ -、或 μ -型重链恒定区。在一实施例中,轻链或重链恒定区是天然存在恒定区的片段、衍生物、变体、或突变蛋白质。

[0978] 在一实施例中,抗原结合蛋白包含 IgG,例如 IgG1、IgG2、IgG3、或 IgG4。

[0979] 自目标抗体衍生不同亚类或同种型的抗体的技术(即亚类转换)是已知的。因此,IgG 抗体可衍生自(例如)IgM 抗体,并且反之亦然。所述技术使得可制备新抗体,其具有给定抗体(亲代抗体)的抗原结合特性,但也表现与不同于亲代抗体的抗体同种型或亚类相关的生物学特性。也可采用重组 DNA 技术。所述程序中可采用编码特定抗体多肽的克隆 DNA,例如编码期望同种型抗体的恒定结构域的 DNA。也可参见兰托(Lantto)等人,2002,分子生物学方法(Methods Mol. Biol.)178:303-16。

[0980] 在一实施例中,本发明抗原结合蛋白包含 IgG1 重链恒定结构域或 IgG1 重链结构域的片段。在一实施例中,本发明抗原结合蛋白另外包含恒定轻链 κ 或 λ 结构域或这些结构域的片段。轻链恒定和其编码多核苷酸展示于下表 3 中。在另一实施例中,本发明抗原结合蛋白另外包含重链恒定结构域或其片段,例如下表 3 中所示 IgG2 重链恒定区。

[0981] 编码恒定重链和恒定轻链结构域的核酸(DNA)以及重链和轻链结构域的氨基酸序列展示于下文中。可使 λ 可变结构域与 λ 恒定结构域融合并且可使 κ 可变结构域与 κ 恒定结构域融合。

[0982] 表 3

[0983] IgG2 重链恒定结构域 DNA (SEQ ID NO:364)

- [0984] gctagcaccaaggcccatcggtcttccccctggcgccctgctccaggagcacctccgagagcacagcgg
ccctgggctgcctggtaaggact
- [0985] acttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgctctgaccagcggcgtgcacaccttccag
ctgtcctacagtctcaggactctact
- [0986] ccctcagcagcgtgggtgaccgtgccctccagcaacttcggcaccagacctacacctgcaacgtagatc
acaagcccagcaacaccaaggtgga
- [0987] caagacagttgagcgcgaatgttgtgtcagtgcccaccgtgcccagcaccacctgtggcaggaccgtc
agtcttctcttccccccaaaacccaa
- [0988] ggacacctcatgatctcccgaccctgaggtcacgtgctgggtggacgtgagccacgaagacc
cgaggtccagttcaactggtacgtg
- [0989] gacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccacgggaggagcagttcaacagcacgttccgtgtg
gtcagcgtcctcaccgttgtgcacc
- [0990] aggactggctgaacggcaaggagtacaagtgcagggtctccaacaaaggcctcccagccccatcgaga
aaaccatctccaaaaccaaagggc
- [0991] agccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatcccgaggagatgaccaagaaccaggtcagcc
tgacctgcctgggtcaaaggcttcta
- [0992] cccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacacctcc
catgctggactccgacggctcctt
- [0993] ctctctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgt
gatgcatgaggtctctgcacaaccacta
- [0994] cacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaata
- [0995] IgG2 重链恒定结构域蛋白 (SEQ ID NO :365)
- [0996] ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
- [0997] SLSSWTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKCCVECPAPPPVAGPSVFLFPPKP
- [0998] KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTV
- [0999] VHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK
- [1000] GFYPDSIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHEA
- [1001] LHNHYTQKSLSLSPGK*
- [1002] K 轻链恒定结构域 DNA (SEQ ID NO :366)
- [1003] cgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcc
tctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcc
- [1004] cagagaggccaaagtacagtggaaaggtggataacgcctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcac
agagcaggacagcaaggacagca
- [1005] cctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcg
aagtcacccatcagggcctgagctc
- [1006] gcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgttag
- [1007] K 轻链恒定结构域蛋白 (SEQ ID NO :367)
- [1008] RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASWCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
- [1009] DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*

[1010] Λ 轻链恒定结构域 DNA (SEQ ID NO :368)

[1011] ggccaaccgaaagcggcgccctcggtcactctgttcccgcctcctctgaggagcttcaagccaacaag
gccacactggtgtgtctcataagtac

[1012] ttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagcagccccgtcaaggcgggagtggagacc
accacaccctccaacaagcaa

[1013] caacaagtacgcggccagcagctatctgagcctgacgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacag
ctgccaggtcacgcatgaaggag

[1014] caccgtggagaagacagtggtggccctacagaatgttcatag

[1015] Λ 轻链恒定结构域蛋白 (SEQ ID NO :369)

[1016] GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSN

[1017] NKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS*

[1018] 本发明抗原结合蛋白包括包含(例如)以下可变结构域组合者:L1H1、L2H2、L3H3、L4H4、L5H5、L6H6、L7H7、L8H8、L9H9、L10H10、L11H11、L12H12、L13. 1H13、L13. 2H13、L14. 1H14、L14. 2H14、L15. 1H15、L15. 2H15、L16. 1H16、L16. 2H16、L17H17、L18. 1H18、L18. 2H18、L19. 1H19、L19. 2H19、L20. 1H20、L20. 2H20、L21H21、L22H22、L23H23、L24H24、L25H25、L26H26、和 L27H27,其具有期望同种型(例如 IgA、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgE、和 IgD);以及其 Fab 或 F(ab')₂ 片段。此外,若需要 IgG4,则也可期望在铰链区中引入点突变(如布鲁姆(Bloom)等人,1997,蛋白质科学(Protein Science)6:407(以引用方式并入本文中)中所述)以缓和形成 H 链内二硫键的趋势,所述趋势可在 IgG4 抗体中产生异质性。

[1019] 抗体和抗体片段

[1020] 本文所用术语“抗体”是指完整抗体或其抗原结合片段,如本文定义部分所述。抗体可包含完整抗体分子(包括具有全长重链和/或轻链的多克隆形式、单克隆形式、嵌合形式、人类化形式、或人类形式),或包含其抗原结合片段。抗体片段包括 F(ab')₂、Fab、Fab'、Fv、Fc、和 Fd 片段,并且可将其纳入单结构域抗体、单价抗体、单链抗体、大分子抗体(maxibody)、微小抗体、细胞内抗体、双链抗体、三链抗体、四链抗体、v-NAR 和双 scFv 中(例如,参见霍林格(Hollinger)和哈德逊(Hudson),2005,天然生物技术(Nature Biotechnology),23,9,1126-1136)。抗体多肽也揭示于美国专利第 6,703,199 号中,其包括纤连蛋白多肽单抗。其它抗体多肽揭示于美国专利公开案第 2005/0238646 号中,其为单链多肽。单价抗体片段揭示于美国专利公开案第 20050227324 号中。

[1021] 可通过(例如)抗体的蛋白水解来获得源自抗体的抗原结合片段,例如用胃蛋白酶或木瓜蛋白酶消化全抗体。例如,可通过用胃蛋白酶酶促裂解抗体来产生抗体片段以提供称作 F(ab')₂ 的 5S 片段。此片段可使用硫醇还原剂进一步裂解以产生 3.5S Fab' 单价片段。任选地,在裂解反应实施中可使用阻断基团来阻断自二硫键裂解产生巯基。作为替代方式,使用木瓜蛋白酶的酶促裂解直接产生两个单价 Fab 片段和 Fc 片段。这些方法阐述于(例如)以下文献中:格登伯格(Goldenberg),美国专利第 4,331,647 号;尼森诺夫(Nisonoff)等人,生物化学与生物物理学文献(Arch. Biochem. Biophys.)89:230,1960;波特(Porter),生物化学杂志(Biochem. J.)73:119,1959;爱德曼(Edelman)等人,酶学方法(Methods in Enzymology)1:422(学术出版社,1967);以及安德鲁斯,S. M. (Andrews, S. M.)

和泰特斯, J. A. (Titus, J. A.), 当前免疫学规程 (Current Protocols in Immunology) (克利根 J. E. (Coligan J. E.) 等人编辑), 约翰威利出版公司 (John Wiley & Sons), 纽约 (2003), 第 2.8.1-2.8.10 页和第 2.10A.1-2.10A.5 页。也可使用裂解抗体的其它方法, 例如分离重链以形成单价轻链-重链片段 (Fd)、进一步裂解各片段、或其它酶促、化学、或遗传技术, 只要所述片段可结合完整抗体所识别的抗原即可。

[1022] 抗体片段也可作为任何合成蛋白或遗传改造蛋白。例如, 抗体片段包括由轻链可变区组成的分离片段、由重链和轻链可变区组成的“Fv”片段、轻链和重链可变区通过肽连接体连接的重组单链多肽分子 (scFv 蛋白)。

[1023] 抗体片段的另一形式是包含一或多个抗体互补决定区 (CDR) 的肽。CDR (也称为“最小识别单元”或“超变区”) 可通过构建编码目标 CDR 的多核苷酸来获得。所述多核苷酸是通过 (例如) 使用聚合酶链式反应合成可变区来制备, 其中使用抗体产生细胞的 mRNA 作为模板 (例如, 参见莱瑞克 (Larrick) 等人, 方法: 酶学方法指南 (Methods: A Companion to Methods in Enzymology) 2:106, 1991; 康特尼-莱克 (Courtenay-Luck), “单克隆抗体的遗传操作 (Genetic Manipulation of Monoclonal Antibodies)”, 单克隆抗体: 产生、改造和临床应用 (Monoclonal Antibodies: Production, Engineering and Clinical Application), 李特尔 (Ritter) 等人编辑, 第 166 页 (剑桥大学出版社 (Cambridge University Press) 1995); 以及沃德等人, “抗体的遗传操作和表达 (Genetic Manipulation and Expression of Antibodies)”, 单克隆抗体: 原理和应用 (Monoclonal Antibodies: Principles and Applications), 博尔克 (Birch) 等人编辑, 第 137 页 (威利-李斯 (Wiley-Liss) 公司, 1995))。

[1024] 因此, 在一实施例中, 结合剂包含至少一个本文所述 CDR。结合剂可包含至少 2、3、4、5 或 6 个本文所述 CDR。结合剂可另外包含至少一个本文所述抗体的可变区结构域。可变区结构域可具有任何尺寸或氨基酸组成并且一般包含至少一个负责结合 TSLP 的 CDR 序列, 例如本文具体阐述的重链 CDR1、CDR2、CDR3 和 / 或轻链 CDR, 并且所述 CDR 序列与一或多个框架序列相邻或位于所述框架序列的框架中。一般来说, 可变 (V) 区结构域可具有免疫球蛋白重链 (V_H) 和 / 或轻链 (V_L) 可变结构域的任何适宜排列。因此, 例如, V 区结构域可为单体并且是 V_H 或 V_L 结构域, 其能以至少等于 $1 \times 10^{-7} M$ 或更低的亲和性独立结合人类 TSLP, 如下文所述。或者, V 区结构域可为二聚体并且含有 V_H-V_H 、 V_H-V_L 或 V_L-V_L 二聚体。V 区二聚体包含可以非共价方式连接的至少一个 V_H 和至少一个 V_L 链 (下文中称作 F_v)。若需要, 所述链可通过 (例如) 两个可变结构域之间的二硫键直接共价偶联, 或通过连接体 (例如肽连接体) 共价偶联, 从而形成单链 Fv (scFv)。

[1025] 可变区结构域可为任何天然存在的可变结构域或其改造形式。改造形式意指已使用重组 DNA 改造技术产生的可变区结构域。所述改造形式包括通过 (例如) 对特异性抗体的氨基酸序列实施插入、缺失、或改变自所述特异性抗体可变区产生者。具体实例包括经改造可变区结构域, 其含有至少一个 CDR 并且任选地含有一或多个来自第一抗体的框架氨基酸以及来自第二抗体可变区结构域的其余部分。

[1026] 可变区结构域可在 C-末端氨基酸处共价连接至少一个其它抗体结构域或其片段。因此, 例如, 存于可变区结构域中的 V_H 结构域可与免疫球蛋白 CH1 结构域或其片段连接。类似地, V_L 结构域可与 C_k 结构域或其片段连接。例如, 以此方式, 抗体可为 Fab 片段,

其中抗原结合结构域含有经结合 V_H 和 V_L 结构域, 在其 C- 末端处分别与 CH1 和 C_k 结构域共价连接。可用其它氨基酸来延长 CH1 结构域, 以提供 (例如) Fab' 片段中所发现的铰链区或铰链区结构域的一部分, 或提供其它结构域, 例如抗体 CH2 和 CH3 结构域。

[1027] 抗原结合蛋白衍生物

[1028] 图 1A-1F、图 2A-2F、和上表 2 中所示的核苷酸序列可通过 (例如) 随机诱变或定点诱变 (例如寡核苷酸引导的点特异性诱变) 来改变, 从而产生与未突变多核苷酸相比包含一或多个特定核苷酸取代、缺失、或插入的经改变多核苷酸。实施所述改变的技术的实例阐述于以下文献中: 沃德尔 (Walder) 等人, 1986, 基因 (Gene) 42 : 133 ; 鲍尔 (Bauer) 等人, 1985, 基因 37 : 73 ; 克雷克 (Craik), 生物技术 (Bio Techniques), 1985 年 1 月, 12-19 ; 史密斯 (Smith) 等人, 1981, 遗传工程: 原理和方法 (Genetic Engineering: Principles and Methods), 普莱纳姆出版社 (Plenum Press) ; 以及美国专利第 4, 518, 584 号和第 4, 737, 462 号。可使用这些和其它方法来制备 (例如) 与未衍生抗原结合蛋白相比具有期望特性的 TSLP 抗原结合蛋白衍生物, 例如增强的亲和性、亲合力、或对 TSLP 的特异性、提高的体内或体外活性或稳定性、或降低的体内副作用。

[1029] 在本发明范围内的包括抗体在内的其它抗 TSLP 抗原结合蛋白衍生物包括抗 TSLP 抗体或其片段与其它蛋白质或多肽的共价或凝聚性偶联物, 例如通过表达包含与抗 TSLP 抗体多肽 N- 末端或 C- 末端融合的异源多肽的重组融合蛋白而获得者。例如, 偶联肽可为诸如酵母 α - 因子前导子等异源信号 (或前导子) 多肽, 或诸如表位标签等肽。含有抗原结合蛋白的融合蛋白可包含经加入以促进抗原结合蛋白的纯化或鉴定的肽 (例如聚 His)。也可使抗原结合蛋白连接 FLAG 肽, 如以下文献中所述: 霍普 (Hopp) 等人, 生物技术 (Bio/Technology) 6 : 1204, 1988 ; 和美国专利第 5, 011, 912 号。FLAG 肽具有高抗原性并且提供由特异性单克隆抗体 (mAb) 可逆结合的表位, 从而使得可快速分析并且便捷地纯化所表达重组蛋白。可用于制备使 FLAG 肽与给定多肽融合的融合蛋白的试剂可在市场上购得 (西格玛 (Sigma), 圣路易斯, MO)。

[1030] 可采用含有一或多个抗原结合蛋白的寡聚体作为 TSLP 拮抗剂。寡聚体可呈共价连接或非共价连接的二聚体、三聚体、或多元寡聚体形式。意欲使用包含两个或更多个抗原结合蛋白的寡聚体, 其一个实例为同二聚体。其它寡聚体包括异二聚体、同三聚体、异三聚体、同四聚体、异四聚体等。

[1031] 一实施例涉及包含多个抗原结合蛋白的寡聚体, 所述抗原结合蛋白通过与抗原结合蛋白融合的肽部分之间的共价或非共价交互作用而连接。所述肽可为肽连接体 (间隔子) 或具有促进低聚反应的特性的肽。亮氨酸拉链和某些衍生自抗体的多肽位于可促进肽所附接抗原结合蛋白的低聚反应的所述肽之间, 如下文更详细地阐述。

[1032] 在特定实施例中, 寡聚体包含 2-4 个能结合 TSLP 的抗原结合蛋白。寡聚体中的抗原结合蛋白可呈任何形式, 例如上述形式中的任一者, 例如变体或片段。

[1033] 在一实施例中, 使用衍生自免疫球蛋白的多肽来制备寡聚体。包含某些与抗体衍生多肽中各部分 (包括 Fc 结构域) 融合的异源多肽的融合蛋白的制备已阐述于 (例如) 以下文献中: 阿斯科那兹 (Ashkenazi) 等人, 1991, PNAS USA 88 : 10535 ; 布恩 (Bym) 等人, 1990, 自然 344 : 677 ; 以及霍伦保 (Hollenbaugh) 等人, 1992, “免疫球蛋白融合蛋白质的构建 (Construction of Immunoglobulin Fusion Proteins)”, 当前免疫学规程, 增刊 4, 第

10.19.1-10.19.11 页。

[1034] 本发明一实施例涉及包含两个融合蛋白的二聚体,其是通过融合抗 TSLP 抗体的片段与抗体的 Fc 区来产生。所述二聚体可通过(例如)以下方式来制备:将编码融合蛋白的融合基因插入适宜表达载体中,在经重组表达载体转化的宿主细胞中表达所述融合基因,并且使得可以非常类似抗体分子的方式装配所表达融合蛋白,随后在 Fc 部分之间形成链间二硫键以产生二聚体。

[1035] 本文所用术语“Fc 多肽”包括衍生自抗体 Fc 区的多肽的天然和突变蛋白质形式。也包括所述多肽的含有铰链区的截断形式,其可促进二聚作用。包含 Fc 部分(和自其形成的寡聚体)的融合蛋白提供可在蛋白 A 或蛋白 G 管柱上通过亲和色谱便捷地纯化的优势。

[1036] 阐述于 PCT 申请案 WO 93/10151(以引用方式并入本文中)中的一种适宜 Fc 多肽是自 N-末端铰链区延伸至人类 IgG1 抗体 Fc 区的天然 C-末端的单链多肽。另一可用 Fc 多肽是美国专利第 5,457,035 号和鲍姆(Baum)等人,1994,欧洲分子生物学协会杂志 13:3992-4001 中所述的 Fc 突变蛋白质。此突变蛋白质的氨基酸序列与 W093/10151 中所示天然 Fc 序列相同,只是氨基酸 19 已自 Leu 变为 Ala,氨基酸 20 已自 Leu 变为 Glu,并且氨基酸 22 已自 Gly 变为 Ala。突变蛋白质所表现针对 Fc 受体的亲和性降低。

[1037] 在其它实施例中,可用抗体重链和/或轻链中的可变部分取代抗 TSLP 抗体中的重链和/或轻链可变区。

[1038] 或者,寡聚体是包含多个抗原结合蛋白并且具有或不具有肽连接体(间隔肽)的融合蛋白。尤其适合的肽连接体是阐述于美国专利第 4,751,180 号和第 4,935,233 号中者。

[1039] 制备寡聚体抗原结合蛋白的另一方法涉及亮氨酸拉链的使用。亮氨酸拉链结构域是可促进含有所述结构域的蛋白质低聚反应的肽。亮氨酸拉链最初是在若干种 DNA-结合蛋白中鉴定出来的(兰德斯库(Landschulz)等人,1988,科学 240:1759),并且此后发现其存于多种不同蛋白质中。已知亮氨酸拉链是天然存在的肽和其二聚化或三聚化的衍生物。适合产生可溶性寡聚体蛋白的亮氨酸拉链结构域的实例阐述于 PCT 申请案 WO 94/10308 中,并且衍生自肺表面活性蛋白 D(SPD)的亮氨酸拉链阐述于霍普等人,1994,欧洲生化学会联合会快报(FEBS Letters)344:191 中,其是以引用方式并入本文中。经修饰亮氨酸拉链的使用容许与其融合的异源蛋白进行稳定三聚化,此阐述于范斯路(Fanslow)等人,1994,免疫学论文集(Semin. Immunol.)6:267-78 中。在一方法中,在适宜宿主细胞中表达包含与亮氨酸拉链肽融合的抗 TSLP 抗体片段或衍生物的重组融合蛋白,并且自培养物上清液回收由此形成的可溶性寡聚体抗 TSLP 抗体片段或衍生物。

[1040] 如本文所述,抗体包含至少一个 CDR。例如,可将一或多个 CDR 纳入已知抗体框架区(IgG1、IgG2 等)中或使其偶联适宜媒剂以延长其半衰期。适宜媒剂包括(但不限于)Fc、聚乙二醇(PEG)、白蛋白、转铁蛋白、和诸如此类。这些和其它适宜媒剂为业内已知。所述偶联 CDR 肽可呈单体、二聚体、四聚体、或其它形式。在一实施例中,将一或多种水溶性聚合物结合在结合剂的一或多个特定位置处,例如结合在氨基末端。

[1041] 在某些优选实施例中,抗体包含一或多种经结合水溶性聚合物,包括(但不限于)聚乙二醇、聚氧乙二醇、或聚丙二醇。例如,参见美国专利第 4,640,835 号、第 4,496,689 号、第 4,301,144 号、第 4,670,417 号、第 4,791,192 号和第 4,179,337 号。在某些实施例中,衍

生物结合剂包含以下中的一或多种：单甲氧基-聚乙二醇、葡聚糖、纤维素、或其它碳水化合物基聚合物、聚(N-乙烯基吡咯烷酮)-聚乙二醇、丙二醇同聚物、聚氧化丙烯/氧化乙烯共聚物、聚氧乙基化多元醇（例如甘油）和聚乙烯醇、以及所述聚合物的混合物。在某些实施例中，一或多种水溶性聚合物随机附接至一或多个侧链上。在某些实施例中，PEG 可用于改良诸如抗体等结合剂的治疗能力。某些所述方法论述于（例如）美国专利第 6,133,426 号中，其出于任一目的以引用方式并入本文中。

[1042] 应了解，本发明抗体可具有至少一个氨基酸取代、缺失、或加入，前提是所述抗体可保留结合特异性。因此，本发明范围涵盖对抗体结构进行的修饰。这些修饰可包括保守或不保守的氨基酸取代，其不破坏抗体的人类 TSLP 结合能力。保守氨基酸取代可涵盖非天然存在的氨基酸残基，其通常是通过化学肽合成而非在生物系统中合成来纳入。这些残基包括假肽和氨基酸部分的其它反转或倒置形式。保守氨基酸取代也可涉及用标准残基取代天然氨基酸残基，从而使得对所述位置的氨基酸残基的极性或电荷几乎没有影响或无影响。

[1043] 非保守取代可能涉及用一类氨基酸或氨基酸模拟物的成员置换另一类具有不同物理特性（例如尺寸、极性、疏水性、电荷）的成员。可将所述经取代残基引入人类抗体的与非人类抗体同源的各个区中，或将其引入所述分子的非同源区中。

[1044] 此外，所属领域技术人员可制备在各期望氨基酸残基处含有单一氨基酸取代的测试变体。随后可使用所属领域技术人员已知的活性分析筛选所述变体。可使用所述变体来收集关于适宜变体的信息。例如，若发现对特定氨基酸残基的改变可导致经破坏、不期望的降低的、或不适宜的活性，则可排除具有此一改变的变体。换句话说，根据使用所述常规实验收集的信息，所属领域技术人员可容易地确定应只避免进行进一步取代或同时避免其它突变的氨基酸。

[1045] 所属领域技术人员能根据本文所述使用熟知技术来确定多肽的适宜变体。在某些实施例中，所属领域技术人员可通过靶定据信对活性无重要作用的区域来确定分子中可进行改变而不破坏活性的适宜区域。在某些实施例中，可确定分子中的相似多肽之间的保守残基和部分。在某些实施例中，甚至可对可能对生物活性或结构具有重要作用的区域实施保守的氨基酸取代，并且不破坏生物活性或对多肽结构无不利影响。

[1046] 此外，所属领域技术人员可回顾鉴定相似多肽中对活性或结构具有重要作用的残基的结构-功能研究。根据此一比较，可预测蛋白质中与相似蛋白质中对活性或结构具有重要作用的氨基酸残基对应的氨基酸残基的重要性。所属领域技术人员可选择化学上类似的氨基酸取代用于所述预测的重要氨基酸残基。

[1047] 所属领域技术人员也可相对于类似多肽中的三维结构来分析三维结构和氨基酸序列。根据所述信息，所属领域技术人员可预测抗体中氨基酸残基相对于其三维结构的对齐。在某些实施例中，所属领域技术人员可选择不对经预测位于蛋白质表面上的氨基酸残基进行基团改变，因为所述残基可能涉及与其它分子的重要交互作用。

[1048] 已有多个科学出版物涉及对二级结构的预测。参见缪特 J. (Moult J.)，生物技术新见 (Curr. Op. in Biotech.)，7(4)：422-427(1996)；周 (Chou) 等人，生物化学 (Biochemistry)，13(2)：222-245(1974)；周等人，生物化学，113(2)：211-222(1974)；周等人，酶学和相关分子生物学领域进展 (Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.)，47：45-148(1978)；周等人，生物化学年鉴 (Ann. Rev. Biochem.)，47：251-276；以及周等人，生

物物理学杂志 (Biophys. J.), 26 :367-384(1979)。此外,当前可使用电脑程序来帮助预测二级结构。预测二级结构的一种方法是基于同源性建模。例如,序列一致性大于 30% 或相似度大于 40% 的两个多肽或蛋白质通常具有类似的结构形态。蛋白质结构数据库 (PDB) 最新内容已提供更有效的对二级结构的预测,包括多肽或蛋白质结构中可能的折叠数量。参见霍尔姆 (Holm) 等人,核酸研究,27(1) :244-247(1999)。有人提出 (布伦纳 (Brenner) 等人,结构生物学新见 (Curr. Op. Struct. Biol.), 7(3) :369-376(1997)), 在给定多肽或蛋白质中的折叠数量有限,并且一旦分辨出结构的关键数量,就可显著提高结构预测的准确性。

[1049] 预测二级结构的其它方法包括“线串法 (threading)” (琼斯, D. (Jones, D.), 结构生物学新见, 7(3) :377-87(1997); 斯普 (Sippl) 等人, 结构, 4(1) :15-19(1996))、“特征分析法” (鲍维等人, 科学, 253 :164-170(1991); 格波斯科夫 (Gribskov) 等人, 酶学方法, 183 :146-159(1990); 格波斯科夫等人, 国家科学院学报, 84(13) :4355-4358(1987))、以及“进化连接法 (evolutionary linkage)” (参见霍尔姆, 如前所述 (1999); 以及布伦纳, 如前所述 (1997))。

[1050] 所属领域技术人员应理解, 诸如抗体等某些蛋白质可发生多种转译后修饰。这些修饰的类型和程度通常取决于用于表达所述蛋白的宿主细胞系以及培养条件。所述修饰可包括糖基化、甲硫氨酸氧化、哌嗪二酮形成、天冬氨酸异构化和天冬酰胺脱酰胺作用中的变化。常见修饰是羧基末端碱性残基 (例如赖氨酸或精氨酸) 由于羧肽酶的作用而丢失 (如哈里斯, R. J. (Harris, R. J.), 色谱学杂志 (Journal of Chromatography) 705 :129-134, 1995 中所述)。

[1051] 在某些实施例中, 抗体变体包括糖基化变体, 其中糖基化位点的数量和 / 或类型与亲代多肽的氨基酸序列相比发生改变。在某些实施例中, 变体包含数量大于或小于天然蛋白的 N- 连接糖基化位点。或者, 可消除此序列的取代会移除现有 N- 连接碳水化合物链。本发明也提供 N- 连接碳水化合物链的重排, 其中消除一或多个 N- 连接糖基化位点 (通常为天然存在的位点) 并且产生一或多个新的 N- 连接位点。其它优选抗体变体包括半胱氨酸变体, 其中与亲代氨基酸序列相比一或多个半胱氨酸残基缺失或经另一氨基酸 (例如丝氨酸) 取代。当抗体必须重折叠为生物活性构象时 (例如在分离不溶性包涵体之后) 可使用半胱氨酸变体。半胱氨酸变体中的半胱氨酸残基一般少于天然蛋白, 并且通常具有相同数量以使不成对半胱氨酸所致交互作用最小化。

[1052] 在需要期望氨基酸取代 (保守或不保守) 时, 可由所属领域技术人员来确定所述取代。在某些实施例中, 可使用氨基酸取代来确定人类 TSLP 抗体中的重要残基, 或提高或降低本文所述人类 TSLP 抗体的亲和性。

[1053] 根据某些实施例, 优选氨基酸取代如下所述: 其 (1) 降低对蛋白酶解的敏感性, (2) 降低对氧化的敏感性, (3) 改变形成蛋白质复合物的结合亲和性, (4) 改变结合亲和性, 和 / 或 (4) 赋予或修改所述多肽的其它物理化学或功能特性。根据某些实施例, 可在天然存在序列中 (在某些实施例中, 在形成分子间连接的结构域以外的多肽部分中) 进行单或多氨基酸取代 (在某些实施例中为保守氨基酸取代)。在某些实施例中, 保守的氨基酸取代通常实质上不改变亲代序列的结构特征 (例如, 替代氨基酸不应倾向于断裂存于亲代序列中的螺旋或破坏作为亲代序列特征的其它类型的二级结构)。业内公认的多肽二级和三级结构的实例阐述于蛋白质、结构和分子原理 (克雷顿编辑, 弗里曼公司, 纽约 (1984)); 蛋白

质结构简介 (C. 布兰登和 J. 图兹编辑, 加兰出版公司, 纽约, N. Y. (1991)); 以及桑顿等人, 自然 354 :105(1991), 其各自以引用方式并入本文中。

[1054] 在某些实施例中, 本发明抗体可以化学方式结合聚合物、脂质或其它部分。

[1055] 此外, 抗原结合蛋白可包含至少一个本文所述纳入生物相容性框架结构中的 CDR。在一实例中, 生物相容性框架结构包含多肽或其足以形成构象稳定结构支撑或框架或骨架的部分, 其能在局部表面区域中显示一或多个结合抗原的氨基酸序列 (例如 CDR、可变区等)。所述结构可为天然存在的多肽或多肽“折叠” (结构基序), 或可具有一或多个修饰, 例如氨基酸相对于天然存在多肽或折叠的加入、缺失或取代。这些骨架可衍生自任何物种 (或不止一个物种) 的多肽, 例如人类、其它哺乳动物、其它脊椎动物、无脊椎动物、植物、细菌或病毒。

[1056] 生物相容性框架结构通常基于除免疫球蛋白结构域以外的蛋白质骨架或主干。例如, 可使用基于以下者: 纤连蛋白、锚蛋白、脂质运载蛋白、新制癌菌素、细胞色素 b、CP1 锌指、PST1、卷曲螺旋、LACI-D1、Z 结构域和淀粉酶抑肽结构域 (例如, 参见虞格仁 (Nygren) 和乌尔伦 (Uhlen), 1997, 结构生物学新见 (Current Opinion in Structural Biology), 7, 463-469)。

[1057] 此外, 在另一实施例中, 所属领域技术人员应了解, 抗原结合蛋白可包括具有一个氨基酸取代的重链 CDR1、CDR2、CDR3、和 / 或轻链 CDR1、CDR2 和 CDR3 中的一或多者, 前提是所述抗体可保留未取代 CDR 的结合特异性。抗体中的非 CDR 部分可为非蛋白分子, 其中结合剂交叉阻断本文所揭示抗体与人类 TSLP 的结合和 / 或抑制 TSLP 活性。抗体中的非 CDR 部分可为非蛋白分子, 其中所述抗体与抗体 A1-A27 中的至少一者在结合竞争分析中表现针对人类 TSLP 蛋白的类似结合模式和 / 或可中和 TSLP 的活性。抗体中的非 CDR 部分可由氨基酸组成, 其中所述抗体是重组结合蛋白或合成肽, 并且所述重组结合蛋白交叉阻断本文所揭示抗体与人类 TSLP 的结合, 和 / 或在体外或在体内中和 TSLP。抗体中的非 CDR 部分可由氨基酸组成, 其中所述抗体是重组抗体, 并且所述重组抗体与抗体 A1-A27 中至少一者在结合竞争分析中表现针对人类 TSLP 多肽的类似结合模式和 / 或中和 TSLP 活性。

[1058] 制备抗原结合蛋白、具体来说制备抗体的方法。

[1059] 包含上述重链 CDR1、CDR2、CDR3、和 / 或轻链 CDR1、CDR2 和 CDR3 中一或多者的诸如抗体等抗原结合蛋白可通过自含有编码这些序列的 DNA 的宿主细胞表达来获得。编码各 CDR 序列的 DNA 可根据 CDR 氨基酸序列来确定并且根据需要使用寡核苷酸合成技术、定点诱变和聚合酶链式反应 (PCR) 技术与任何期望抗体可变区框架以及恒定区 DNA 序列一起合成。所属领域技术人员可自多种来源自诸如基因库 ⑧ 等遗传序列数据库来获得编码可变区框架和恒定区的 DNA。

[1060] 其它实施例包括嵌合抗体, 例如非人类 (例如鼠类) 单克隆抗体的人类化形式。所述人类化抗体可通过已知技术来制备, 并且可在将抗体投与人类时提供降低免疫原性的优势。在一实施例中, 人类化单克隆抗体包含鼠类抗体的可变结构域 (或其抗原结合位点的全部或一部分) 和衍生自人类抗体的恒定结构域。或者, 人类化抗体片段可包含鼠类单克隆抗体的抗原结合位点和衍生自人类抗体的可变结构域片段 (缺少抗原结合位点)。产生嵌合抗体和其它经改造单克隆抗体的程序包括以下文献中所述者: 里克曼 (Riechmann) 等人, 1988, 自然 332 :323; 刘 (Liu) 等人, 1987, 美国科学院学报 84 :3439; 莱

瑞克等人,1989,生物技术 7:934;以及温特 (Winter) 等人,1993, TIPS14:139。在一实施例中,嵌合抗体是 CDR 移植抗体。人类化抗体的技术论述于诸如以下等文献中:美国专利第 5,869,619 号、第 5,225,539 号、第 5,821,337 号、第 5,859,205 号、第 6,881,557 号;帕德兰 (Padlan) 等人,1995, FASEB J. 9:133-39;以及田村 (Tarnura) 等人,2000,免疫学杂志 164:1432-41。产生人类化抗体的其它技术阐述于以下文献中:张, W. (Zhang, W.) 等人,分子免疫学 (Molecular Immunology). 42(12):1445-1451, 2005;黄 W. (Hwang W.) 等人,方法 (Methods.) 36(1):35-42, 2005;达尔阿夸 WF (Dall'AcquaWF) 等人,方法 36(1):43-60, 2005;以及克拉克, M. (Clark, M), 今日免疫学 (ImmunologyToday). 21(8):397-402, 2000。

[1061] 已研发出在非人类动物中生成人类抗体或部分人类抗体的程序。例如,已制备出通过多种方式钝化一或多种内源免疫球蛋白基因的小鼠。已可将人类免疫球蛋白基因引入所述小鼠中来替代所述钝化小鼠基因。在所述动物中产生的抗体纳入了由引入所述动物中的人类遗传物质编码的人类免疫球蛋白多肽链。在一实施例中,用 (例如) TSLP 蛋白对诸如转基因小鼠等非人类动物实施免疫,从而在所述动物中生成针对各种 TSLP 多肽的抗体。适宜免疫原的实例阐述于下文实例中。

[1062] 产生和使用转基因动物以供产生人类或部分人类抗体的技术的实例阐述于以下文献中:美国专利第 5,814,318 号、第 5,569,825 号和第 5,545,806 号;戴维斯 (Davis) 等人,2003,自转基因小鼠产生人类抗体 (Production of human antibodies from transgenic mice), 罗 (Lo) 编辑,抗体改造:方法和规程 (Antibody Engineering: Methods and Protocols), 胡马纳出版社 (Humana Press), NJ:191-200;科勒曼 (Kellermann) 等人,2002,生物技术新见 (Curr Opin Biotechnol.) 13:593-97;罗塞尔 (Russel) 等人,2000,感染免疫学 (Infect Immun.) 68:1820-26;加罗 (Gallo) 等人,2000,欧洲免疫学杂志 (Eur J Immun.) 30:534-40;戴维斯等人,1999,癌症转移评论 (Cancer Metastasis Rev.) 18:421-25;格林 (Green), 1999,免疫方法杂志 (J Immunol Methods.) 231:11-23;雅各波维次 (Jakobovits), 1998,高级药物递送评论 (Advanced Drug Delivery Reviews) 31:33-42;格林等人,1998,实验医学杂志 188:483-95;雅各波维次 A, 1998,研究中药专家观点 (Exp. Opin. Invest. Drugs.) 7:607-14;津田 (Tsuda) 等人,1997,基因组学 (Genomics.) 42:413-21;门德斯 (Mendez) 等人,1997,自然遗传学 (Nat Genet.) 15:146-56;雅各波维次, 1994,当前生物学 (Curr Biol.) 4:761-63;奥博恩 (Arbones) 等人,1994,免疫力 (Immunity). 1:247-60;格林等人,1994,自然遗传学 7:13-21;雅各波维次等人,1993,自然. 362:255-58;雅各波维次等人,1993,美国科学院学报. 90:2551-55;陈, J. (Chen, J.), M. 特洛恩斯汀 (M. Trounstine), F. W. 沃特 (F. W. Alt), F. 杨 (F. Young), C. 维善 (C. Kurahara), J. 洛灵 (J. Loring), D. 胡萨尔 (D. Huszar), “通过 JH 基因座的靶定缺失生成的 B 细胞缺陷型小鼠中的免疫球蛋白基因重排 (Immunoglobulin gene rearrangement in B-cell deficient mice generated by targeted deletion of the JH locus)”, 国际免疫学 (International Immunology) 5(1993):647-656;晁埃 (Choi) 等人,1993,自然遗传学 (Nature Genetics) 4:117-23;菲施威德 (Fishwild) 等人,1996,天然生物技术 14:845-51;哈丁 (Harding) 等人,1995,纽约科学院年报 (Annals of the New York Academy of Sciences);郎伯格 (Lonberg) 等人,1994,自然 368:856-59;郎伯格,1994,获得人类单克隆抗体的转基因方法 (Transgenic Approaches to Human Monoclonal Antibodies),

实验药理学手册 (Handbook of Experimental Pharmacology), 113 :49-101 ;郎伯格等人, 1995, 国际免疫学评论 (Internal Review of Immunology) 13 :65-93 ;纽博格 (Neuberger), 1996, 天然生物技术 14 :826 ;泰勒 (Taylor) 等人, 1992, 核酸研究 20 :6287-95 ;泰勒等人, 1994, 国际免疫学 6 :579-91 ;富冢 (Tomizuka) 等人, 1997, 自然遗传学 16 :133-43 ;富冢等人, 2000, 美国国家科学院院刊 (Proceedings of the National Academy of Sciences USA) 97 :722-27 ;泰伦 (Tuailon) 等人, 1993, 美国国家科学院院刊 90 :3720-24 ;以及泰伦等人, 1994, 免疫学杂志 152 :2912-20。

[1063] 在另一方面中, 本发明提供结合人类 TSLP 的单克隆抗体。单克隆抗体可使用业内已知的任何技术来制造, 例如通过在免疫方案完成后自转基因动物收获永生化脾细胞来制造。可使用业内已知的任何技术使脾细胞永生化, 例如通过将其与骨髓瘤细胞融合来产生杂交瘤。用于产生杂交瘤的融合程序中的骨髓瘤细胞优选地不产生抗体, 其具有高融合效率, 并且具有使其不能在某些仅支持期望融合细胞 (杂交瘤) 生长的选择性培养基中生长的酶缺陷。用于小鼠融合中的适宜细胞系的实例包括 Sp-20、P3-X63/Ag8、P3-X63-Ag8. 653、NS1/1. Ag 4 1、Sp210-Ag14、F0、NS0/U、MPC-11、MPC11-X45-GTG 1.7 和 S194/5XX0 Bu1 ;用于大鼠融合的细胞系的实例包括 R210. RCY3、Y3-Ag 1.2.3、IR983F 和 4B210。可用于细胞融合的其他细胞系是 U-266、GM1500-GRG2、LICR-LON-HMy2 和 UC729-6。

[1064] 在一实施例中, 杂交瘤细胞系是通过以下方式来产生 :用 TSLP 免疫原对动物 (例如具有人类免疫球蛋白序列的转基因动物) 进行免疫 ;自经免疫动物收获脾细胞 ;将所收获脾细胞与骨髓瘤细胞系融合, 由此生成杂交瘤细胞 ;自杂交瘤细胞建立杂交瘤细胞系, 并且鉴定产生可结合 TSLP 多肽的抗体的杂交瘤细胞系。所述杂交瘤细胞系和其产生的 TSLP 单克隆抗体涵盖于本发明中。

[1065] 杂交瘤细胞系分泌的单克隆抗体可使用业内已知的任何技术来纯化。可进一步筛选杂交瘤或 mAb 以鉴定具有特定特性的 mAb, 例如可阻断 TSLP 活性 (例如自原代人类树突细胞产生骨保护素 (OPG))。所述分析的实例阐述于下文实例中。

[1066] 人们也已使用抗体结合位点中心处互补决定区 (CDR) 的分子进化来分离具有提高亲和性的抗体, 例如如希尔 (Schier) 等人, 1996, 分子生物学杂志 (J. Mol. Biol.) 263 :551 中所述。因此, 所述技术可用于制备人类 TSLP 抗体。

[1067] 针对人类 TSLP 的抗原结合蛋白可用于 (例如) 在体外或在体内检测 TSLP 的存在分析中。

[1068] 尽管人类抗体、部分人类抗体或人类化抗体可适合于多种应用, 尤其涉及向人类个体投与抗体的应用, 但其它类型的抗原结合蛋白也可适合于某些应用。本发明非人类抗体可得自 (例如) 任何产生抗体的动物, 例如小鼠、大鼠、兔、山羊、驴、或非人类灵长类 (例如猴 (例如食蟹猴或罗猴) 或猿 (例如黑猩猩))。本发明非人类抗体可用于 (例如) 体外应用和基于细胞培养的应用中, 或可用于针对本发明抗体的免疫应答不会发生、无关紧要、可预防、无影响、或被期望的任何其它应用中。在一实施例中, 将非人类本发明抗体投与非人类个体。在另一实施例中, 非人类抗体在非人类个体中不引发免疫应答。在另一实施例中, 非人类抗体来自与非人类个体相同的物种, 例如将本发明小鼠抗体投与小鼠。来自特定物种的抗体可通过 (例如) 以下方式来制备 :用期望免疫原对所述物种的动物实施免疫或使用生成所述物种抗体的人工系统 (例如生成特定物种抗体的基于细菌或噬菌体显示的

系统);或将一个物种的抗体转化成另一物种的抗体,例如通过用另一物种的恒定区替代所述抗体的恒定区、或通过替代所述抗体中的一或多个氨基酸残基以使其更接近地类似于另一物种的抗体序列来达成。在一实施例中,抗体是包含衍生自两个或更多个不同物种抗体的氨基酸序列的嵌合抗体。

[1069] 抗原结合蛋白可通过多种习用技术中的任一种来制备。例如,可自天然表达抗体的细胞中纯化抗体(例如可自产生抗体的杂交瘤中纯化抗体);或使用任何业内已知技术在重组体表达系统中产生。例如,参见单克隆抗体,杂交瘤:生物学分析的新领域(Monoclonal Antibodies,Hybridomas:A New Dimension in Biological Analyses),克奈特(Kennet)等人编辑,普莱纳姆出版社,纽约(1980);以及抗体:实验室手册,哈洛和兰德(Land)编辑,冷泉港实验室出版社,冷泉港, NY, (1988)。

[1070] 可使用任何业内已知的表达系统来制备本发明重组多肽。一般来说,用包含编码期望多肽的 DNA 的重组表达载体来转化宿主细胞。可采用的宿主细胞为原核生物、酵母或高等真核细胞。原核生物包括革兰氏(gram)阴性或革兰氏阳性有机体,例如大肠杆菌或杆菌。高等真核细胞包括昆虫细胞和已建立的哺乳动物源细胞系。适宜哺乳动物宿主细胞系的实例包括猴肾细胞的 COS-7 系(ATCC CRL 1651)(格鲁兹曼等人,1981,细胞 23:175)、L 细胞、293 细胞、C127 细胞、3T3 细胞(ATCC CCL 163)、中国仓鼠卵巢(CHO)细胞、海拉细胞、BHK(ATCC CRL 10)细胞系、和得自非洲绿猴肾细胞系 CVI 的 CVI/EBNA 细胞系(ATCC CCL 70),如麦克马汗等人,1991,欧洲分子生物学协会杂志 10:2821 中所述。用于细菌、真菌、酵母、和哺乳动物细胞宿主的适宜克隆和表达载体由鲍维斯(Pouwels)等人来阐述(克隆载体:实验室手册(Cloning Vectors:A Laboratory Manual),艾斯维尔(Elsevier),纽约,1985)。

[1071] 可在促进多肽表达的条件下培养经转化细胞,并且通过习用蛋白质纯化程序来回收多肽。一种所述纯化程序阐述于下文实例中。欲用于本文中的多肽包括实质上同质的重组哺乳动物抗 TSLP 抗体多肽,其实质上不含内源污染物。

[1072] 可通过多种已知技术中的任一种来制备并筛选抗原结合蛋白以达成期望特性。某些技术涉及分离编码目标抗原结合蛋白(例如 TSLP 抗体)多肽链(或其部分)的核酸,以及通过重组 DNA 技术来处理所述核酸。可使核酸与另一目标核酸融合,或将其改变(例如通过诱变或其它习用技术)以(例如)加入、缺失、或取代一或多个氨基酸残基。

[1073] 单链抗体可通过用氨基酸桥(短肽连接体)连接重链和轻链可变结构域(Fv 区)片段而产生单多肽链来形成。所述单链 Fv(scFv) 已可通过将编码肽连接体的 DNA 融合在编码两个可变结构域多肽(V_L 和 V_H) 的 DNA 之间来制备。可使所得多肽自身折叠以形成抗原结合单体,或其可形成多聚体(例如二聚体、三聚体、或四聚体),根据两个可变结构域之间柔性连接体的长度而定(考特(Kortt)等人,1997,保护工程(Prot. Eng.) 10:423;考特等人,2001,分子生物学工程(Biomol. Eng.) 18:95-108)。通过组合包含不同 V_L 和 V_H 的多肽,可形成结合不同表位的多聚体 scFv(克日康(Kriangkum)等人,2001,分子生物学工程 18:31-40)。所研发用于产生单链抗体的技术包括阐述于以下文献中者:美国专利第 4,946,778 号;伯德,1988,科学 242:423;休斯顿等人,1988,美国科学院学报 85:5879;沃德等人,1989,自然 334:544;迪格夫(de Graaf)等人,2002,分子生物学方法(Methods Mol Biol.) 178:379-87。衍生自本文所提供抗体的单链抗体包括(但不限于)包含以下可变结

构域组合的 scFv :L1H1、L2H2、L3H3、L4H4、L5H5、L6H6、L7H7、L8H8、L9H9、L10H10、L11H11、L12H12、L13H13、L14H14、L15H15、L16H16、L17H17、L18H18、L19H19、L20H20、L21H21、L22H22、L23H23、L24H24、L25H25、L26H26、和 L27H27,其涵盖于本发明中。

[1074] 在合成后,编码本发明抗体或其片段的 DNA 可根据用于核酸切除、连接、转化、和转染的多种熟知程序中的任一种使用任何数量的已知表达载体来增殖或表达。因此,在某些实施例中,优选地在诸如大肠杆菌 (*Escherichia coli*) 等原核宿主中表达抗体片段(例如,参见普拉克松 (Pluckthun) 等人,1989,酶学方法,178:497-515)。在某些其它实施例中,优选地可在真核宿主细胞中表达抗体或其片段,包括酵母(例如酿酒酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*)、裂殖酵母 (*Schizosaccharomyces pombe*) 和毕赤酵母 (*Pichia pastoris*))、动物细胞(包括哺乳动物细胞)或植物细胞。适宜动物细胞的实例包括(但不限于)骨髓瘤(例如小鼠 NS0 系)、COS、CHO、或杂交瘤细胞。植物细胞的实例包括烟草、玉米、大豆、和稻细胞。可制备一或多种含有编码抗体可变和/或恒定区的 DNA 的可复制表达载体并将其用于转化适宜细胞系,例如非产生型骨髓瘤细胞系(例如小鼠 NS0 系)或可发生抗体产生的细菌(例如大肠杆菌)。为获得有效转录和转译,各载体中的 DNA 序列应包括适宜调节序列,尤其是与可变结构域序列可操作连接的启动子和前导子序列。以此方式产生抗体的特定方法一般为人所熟知并且经常使用。例如,以下文献中阐述的基础分子生物学程序:玛尼蒂斯 (Maniatis) 等人(分子克隆:实验室手册,第 2 版,冷泉港实验室,纽约,1989;也参见玛尼蒂斯等人,第 3 版,冷泉港实验室,纽约,(2001))。可如桑格尔 (Sanger) 等人 (PNAS 74:5463, (1977)) 和阿莫仙国际 plc 测序手册 (Amersham International plc sequencing handbook) 中所述来实施 DNA 测序,并且可根据业内已知方法来实施定点诱变(克莱默 (Kramer) 等人,核酸研究 12:9441, (1984);昆克尔 (Kunkel) 美国科学院学报 82:488-92 (1985);昆克尔等人,酶学方法 154:367-82 (1987);盎格鲁生物技术公司手册 (Anglian Biotechnology Ltd. Handbook))。此外,多个出版物阐述适合通过处理 DNA、产生表达载体、和转化并培养适宜细胞来制备抗体的技术(孟坦 A (Mountain A) 和爱戴尔, J R (Adair, J R),生物技术和遗传工程评论 (Biotechnology and Genetic Engineering Reviews) (汤姆斯, M P (Tombs, M P) 编辑,10,第 1 章,1992,应特色普特 (Intercept),安多夫,UK);“当前分子生物学规程”,1999, F. M. 奥斯贝编辑,威利国际科技公司 (Wiley Interscience),纽约)。

[1075] 倘若期望改良含有一或多个上述 CDR 的本发明抗体的亲和性,可通过多种亲和性成熟方案来达成,包括维持 CDR(杨 (Yang) 等人,分子生物学杂志,254,392-403,1995)、链改组(马克思 (Marks) 等人,生物技术,10,779-783,1992)、使用大肠杆菌突变株(鲁尔 (Low) 等人,分子生物学杂志,250,350-368,1996)、DNA 改组(帕顿 (Patten) 等人,生物技术新见,8,724-733,1997)、噬菌体展示(汤普森 (Thompson) 等人,分子生物学杂志,256,7-88,1996) 和 PCR(克莱默 (Cramer) 等人,自然,391,288-291,1998)。所有这些亲和性成熟方法都由沃恩 (Vaughan) 等人加以论述(天然生物技术,16,535-539,1998)。

[1076] 其它本发明抗体可通过阐述于本文中并且业内已知的习用免疫和细胞融合程序来获得。本发明单克隆抗体可使用多种已知技术来生成。一般来说,结合特定抗原的单克隆抗体可通过所属领域技术人员已知的方法来获得(例如,参见科勒 (Kohler) 等人,自然 256:495,1975;克利根等人编辑,当前免疫学规程,1:2.5.12.6.7(约翰威利出版公司

1991) ;美国专利第 RE 32,011 号、第 4,902,614 号、第 4,543,439 号和第 4,411,993 号 ;单克隆抗体,杂交瘤 :生物学分析的新领域,普莱纳姆出版社,克奈特、麦克恩 (McKearn) 和贝克托尔 (Bechtol) 编辑 (1980) ;以及抗体 :实验室手册,哈洛和莱恩编辑,冷泉港实验室出版社 (1988) ;皮克斯利 (Picksley) 等人,“针对大肠杆菌所表达蛋白质的单克隆抗体的产生 (Production of monoclonal antibodies against proteins expressed in *E.coli*)”,DNA 克隆 2 :表达系统 (DNA Cloning 2 :Expression Systems),第 2 版,格罗夫 (Glover) 等人编辑,第 93 页 (牛津大学出版社 (Oxford University Press)1995))。可使用任何适宜标准技术自其衍生抗体片段,例如蛋白水解消化或任选地在蛋白水解 消化 (例如使用木瓜蛋白酶或胃蛋白酶) 后进行二硫键的温和还原和烷基化。或者,所述片段也可通过本文所述重组遗传改造技术来生成。

[1077] 单克隆抗体可通过以下方式来获得 :根据业内已知并且阐述于本文中的方法向动物 (例如大鼠、仓鼠、兔或优选为小鼠,包括 (例如) 业内已知的转基因小鼠或基因剔除小鼠) 注射免疫原包含 SEQ ID NO :2 的人类 TSLP、本文所述其它 TSLP 多肽序列、或其片段。可在初始注射后和 / 或加强注射后通过获取血清样品并使用业内已知并且阐述于本文中的若干种免疫检测方法中的任一种检测结合人类 TSLP 或其片段的抗体的存在来监测特定抗体产生的存在。自产生期望抗体的动物移出淋巴样细胞 (最常用为脾细胞或淋巴结细胞) 以获得 B- 淋巴细胞。随后使 B 淋巴细胞与药物致敏骨髓瘤细胞融合配偶体、优选地与经免疫动物同基因并且任选地具有其它期望特性 (例如不能表达内源 Ig 基因产物,例如 P3X63-Ag 8.653 (ATCC 编号 CRL 1580) ;NS0、SP20) 的融合配偶体融合,从而产生不死真核细胞系杂交瘤。

[1078] 可将淋巴样细胞 (例如脾细胞) 和骨髓瘤细胞与诸如聚乙二醇等膜融合促进剂或非离子型去污剂合并数分钟,且随后以较低密度平铺在支持杂交瘤细胞生长但不支持未融合骨髓瘤细胞生长的选择性培养基上。优选选择培养基是 HAT (次黄嘌呤、氨基蝶呤、胸苷)。在培养足够时间 (通常为约 1 至 2 周) 后,观察细胞群落。分离单一群落,并且可使用业内已知并且阐述于本文中的多种免疫分析中的任一种来测试细胞所产生抗体对人类 TSLP 的结合活性。克隆杂交瘤 (例如通过有限稀释克隆或通过软琼脂噬菌斑分离),并且选择并培养产生人类 TSLP 特异性抗体的阳性纯系。可自杂交瘤培养物的上清液分离来自杂交瘤培养物的单克隆抗体。

[1079] 产生鼠类单克隆抗体的替代性方法是将杂交瘤细胞注射至同基因小鼠的腹腔中,例如已经处理 (例如姥鲛烷 (pristane) 初免) 以促进形成含有单克隆抗体的腹水的小鼠。可通过多种业内已接受的技术来分离并纯化单克隆抗体。所述分离技术包括使用蛋白质 A 琼脂糖的亲和色谱、尺寸排阻色谱、和离子交换色谱 (例如,参见克利根,第 2.7.1-2.7.12 页和第 2.9.1-2.9.3 页 ;贝恩 (Baines) 等人,“免疫球蛋白 G (IgG) 的纯化 (Purification of Immunoglobulin G (IgG))”,分子生物学方法 (Methods in Molecular Biology),第 10 卷,第 79-104 页 (胡马纳出版公司,1992))。可通过使用根据抗体的特定特性 (例如重链或轻链同种型、结合特异性等) 选择的适宜配体的亲和色谱来纯化单克隆抗体。固定在固体载体上的适宜配体的实例包括蛋白质 A、蛋白质 G、抗恒定区 (轻链或重链) 抗体、抗独特型抗体、和 TSLP 或其片段或变体。

[1080] 本发明抗体也可为全人类单克隆抗体。全人类单克隆抗体可通过任何数量的上述

技术来生成。所述方法另外包括（但不限于）人类外周血细胞（例如含有 B 淋巴细胞）的爱泼斯坦巴尔病毒 (Epstein Barr Virus) (EBV) 转化、人类 B 细胞的体外免疫、融合来自携带经插入人类免疫球蛋白基因的经免疫转基因小鼠的脾细胞、自人类免疫球蛋白 V 区噬菌体文库分离、或业内已知并且基于本文揭示内容的其它程序。例如，可自己已经改造可响应抗原攻击产生特定人类抗体的转基因小鼠获得全人类单克隆抗体。自转基因小鼠获得全人类抗体的方法阐述于（例如）以下文献中：格林等人，自然遗传学 7:13, 1994；郎伯格等人，自然 368:856, 1994；泰勒等人，国际免疫学 6:579, 1994；美国专利第 5,877,397 号；布吕格曼 (Bruggemann) 等人，1997 生物技术新见 8:455-58；雅各波维次等人，1995 国家科学院年报 764:525-35。在此技术中，将人类重链和轻链基因座元件引入得自胚胎干细胞系并且内源重链和轻链基因座含有靶定破坏的小鼠株系中（也可参见布吕格曼等人，生物技术新见 8:455-58 (1997)）。例如，人类免疫球蛋白转基因可为小基因构成物、或酵母人工染色体上的转基因座，其在小鼠淋巴样组织发生 B 细胞特异性 DNA 重排和超突变。全人类单克隆抗体可通过对转基因小鼠实施免疫来获得，其随后可产生人类 TSLP 特异性人类抗体。可根据本文所述方法使用经免疫转基因小鼠的淋巴样细胞来产生分泌人类抗体的杂交瘤。也可自经免疫动物血液中获得含有全人类抗体的多克隆血清。

[1081] 生成本发明人类抗体的一种实例性方法包括通过 EBV 转化使人类外周血细胞永生化，如例如美国专利第 4,464,456 号中所述。此一产生特异性结合人类 TSLP 的单克隆抗体的永生化 B 细胞系（或类淋巴母细胞系）可通过诸如 ELISA 等本文所提供免疫检测方法来鉴定，并且随后通过标准克隆技术来分离。产生抗 TSLP 抗体的类淋巴母细胞系的稳定性可根据业内已知方法通过融合经转化细胞系与鼠类骨髓瘤而产生小鼠-人类杂合体细胞系来改良（例如，参见哥拉斯科 (Glasky) 等人，杂交瘤 (Hybridoma), 8:377-89 (1989)）。生成人类单克隆抗体的另一方法是体外免疫，其包括用人类 TSLP 对人类脾 B 细胞实施初免，随后融合初免 B 细胞与异种杂合融合配偶体。例如，参见鲍纳 (Boerner) 等人，1991 免疫学杂志 147:86-95。

[1082] 在某些实施例，选择产生抗人类 TSLP 抗体的 B 细胞并根据业内已知并且阐述于本文中的分子生物学技术自所述 B 细胞克隆轻链和重链可变区 (WO 92/02551；美国专利第 5,627,052 号；拜布库克 (Babcook) 等人，美国科学院学报 93:7843-48 (1996))。可通过选择产生特异性结合 TSLP 的抗体的细胞自脾、淋巴结、或外周血样品分离来自经免疫动物的 B 细胞。也可自人类、例如自外周血样品分离 B 细胞。检测正在产生具有期望特异性的抗体的单一 B 细胞的方法为业内所熟知，例如噬菌斑形成、荧光活化细胞分选、体外刺激后检测特异性抗体、和诸如此类。选择产生特异性抗体的 B 细胞的方法包括（例如）在含有人类 TSLP 的软琼脂中制备 B 细胞单细胞悬浮液。B 细胞所产生特异性抗体与抗原的结合导致形成复合物，其可为可见免疫沉淀物。在选择产生期望抗体的 B 细胞后，可根据业内已知并且阐述于本文中的方法通过分离并扩增 DNA 或 mRNA 来克隆特异性抗体基因。

[1083] 获得本发明抗体的另一种方法是噬菌体显示。例如，参见温特等人，1994 免疫学年鉴 (Annu. Rev. Immunol.) 12:433-55；波顿 (Burton) 等人，1994 免疫学进展 (Adv. Immunol.) 57:191-280。可在噬菌体载体中产生人类或鼠类免疫球蛋白可变区基因组合文库，所述噬菌体载体可经筛选以选择特异性结合 TSLP 或其变体或片段的 Ig 片段 (Fab、Fv、sFv、或其多聚体)。例如，参见美国专利第 5,223,409；休斯 (Huse) 等人，1989 科

学 246 :1275-81 ;赛斯缀 (Sastry) 等人,美国科学院学报 86 :5728-32(1989) ;奥汀密斯 (Alting-Mees) 等人,分子生物学策略 (Strategies in Molecular Biology) 3 :1-9(1990) ;康 (Kang) 等人,1991 美国科学院学报 88 :4363-66 ;霍根布姆 (Hoogenboom) 等人,1992,分子生物学杂志,227 :381-388 ;斯古布克 (Schlebusch) 等人,1997,杂交瘤 16 :47-52 和其中所引用的参考文献。例如,可将含有多个编码 Ig 可变区片段的多核苷酸序列的文库插入丝状噬菌体 (例如 M13 或其变体) 的基因组中,并且其位于编码噬菌体外壳蛋白的序列的框架中。融合蛋白可为外壳蛋白与轻链可变区结构域和 / 或与重链可变区结构域的融合体。根据某些实施例,也可在噬菌体颗粒上显示免疫球蛋白 Fab 片段 (例如,参见美国专利第 5,698,426 号)。

[1084] 也可在 λ 噬菌体中使用 (例如) λ ImmunoZapTM(H) 和 λ ImmunoZapTM(L) 载体 (丝缀特公司 (Stratagene), 拉荷亚市, 加利福尼亚) 制备重链和轻链免疫球蛋白 cDNA 表达文库。简单来说,自 B 细胞群分离 mRNA,并使用其在 λ ImmunoZap (H) 和 λ ImmunoZap (L) 载体中产生重链和轻链免疫球蛋白 cDNA 表达文库。这些载体可单独筛选或共表达以形成 Fab 片段或抗体 (参见休斯等人,如前所述;也可参见赛斯缀等人,如前所述)。随后可将阳性噬菌斑转化为非溶解性质粒,其使得可自大肠杆菌表达高水平单克隆抗体片段。

[1085] 在一实施例中,在杂交瘤中,使用核苷酸引物来扩增表达目标单克隆抗体的基因的可变区。这些引物可由所属领域技术人员来合成,或可自市场来源购得。(例如,参见丝缀特公司 (拉荷亚市,加利福尼亚),其销售用于小鼠和人类可变区的引物,尤其包括用于 $V_{H\alpha}$ 、 $V_{H\beta}$ 、 $V_{H\gamma}$ 、 $V_{H\delta}$ 、 C_{H1} 、 V_L 和 C_L 区的引物)。这些引物可用于扩增重链或轻链可变区,随后可将其分别插入诸如 ImmunoZAPTMH 或 ImmunoZAPTM L (丝缀特公司) 等载体中。随后可将这些载体引入基于大肠杆菌、酵母、或哺乳动物的表达系统中。可使用这些方法产生大量含有 V_H 和 V_L 结构域融合体的单链蛋白 (参见伯德等人,科学 242 :423-426,1988)。

[1086] 在使用上述免疫技术和其它技术中的任一者获得产生本发明抗体的细胞后,可通过根据本文所述标准程序自其分离并扩增 DNA 或 mRNA 来克隆特异性抗体基因。可对自其产生的抗体进行测序,并且如前所述对所鉴定 CDR 和编码所述 CDR 的 DNA 进行处理,从而生成本发明其它抗体。

[1087] 本发明抗原结合蛋白在一种本文所述细胞基分析中和 / 或本文所述体内分析中优选地调节 TSLP 活性,和 / 或交叉阻断一种本申请案所述抗体的结合,和 / 或可被一种本申请案中所述抗体交叉阻断与 TSLP 的结合。尤其可用者是与本文所述实例性抗体交叉竞争的抗原结合蛋白,即其交叉阻断一种本申请案所述实例性抗体的结合,并且可被一种所述实例性抗体交叉阻断与 TSLP 的结合。因此,所述结合剂可使用本文所述分析来鉴定。

[1088] 在某些实施例中,通过首先鉴定如下抗体来生成抗体:其结合 TSLP 和 / 或在本文所述细胞基分析中中和 TSLP,和 / 或交叉阻断本申请案所述抗体,和 / 或可被一种本申请案所述抗体交叉阻断与 TSLP 的结合。然后使用该等抗体的 CDR 区,将其插入适宜生物相容性框架中以生成抗原结合蛋白。所述结合剂的非 CDR 部分可由氨基酸组成,或可为非蛋白质分子。本文所述分析使得可表征结合剂。优选地,本发明结合剂是本文所定义抗体。

[1089] 本发明抗原结合蛋白包括与本文所述抗体结合相同表位者。如实例 9 中所述,表位可为结构性或功能性表位。结构性表位可视为靶中由抗体覆盖的区块。功能性表位是结构性表位的亚组并且包含那些直接促进交互作用 (例如氢键、离子交互作用) 亲和性的

残基。一种确定抗体表位的方法是在靶分子中使用扫描突变并测量突变对结合的影响。在给抗体结合区三维结构的情况下，表位中的突变可降低或增强抗体与突变靶的结合亲和性。

[1090] 抗原结合蛋白可通过其表位来定义。如表 6 中所示，尽管抗体都可结合 TSLP，但 TSLP 中某些残基的突变对其影响各不相同，此表明其各自的表位不完全重叠。优选抗原结合蛋白包括那些共享本文所述参照抗体的至少一部分结构性表位者。

[1091] 例如，优选抗原结合蛋白是与 A2 共享至少一部分相同结构性表位者。此情况可通过当 TSLP 具有突变 K67E、K97E、K98E、R100E、K101E 或 K103E 时与野生型 TSLP 相比结合亲和性增强来证实。此情况也可通过当 TSLP 具有突变 K21E、T25R、S28R、S64R 或 K73E 时与野生型 TSLP 相比结合亲和性降低来证实。尽管某些突变对抗原结合蛋白和 A2 的影响类似并且其它突变的影响不同，但 TSLP 中某些残基的突变对抗原结合蛋白与 A2 的影响之间的一致性越高，抗原结合蛋白与参照抗体共享结构性表位的程度也就越高。

[1092] 另一优选抗原结合蛋白是与 A4 共享至少一部分相同结构性表位者。此情况可通过当 TSLP 具有突变 K97E、K98E、R100E、K101E 或 K103E 时与野生型 TSLP 相比结合亲和性增强来证实。此情况也可通过当 TSLP 具有突变 K10E、A14R、K21E、D22R、K73E、K75E 或 A76R 时与野生型 TSLP 相比结合亲和性降低来证实。

[1093] 另一优选抗原结合蛋白是与 A5 共享至少一部分相同结构性表位者。此情况可通过当 TSLP 具有突变 K12E、D22R、S40R、R122E、N124E、R125E 或 K129E 时与野生型 TSLP 相比结合亲和性降低来证实。

[1094] 另一优选抗原结合蛋白是与 A6 共享至少一部分相同结构性表位者。此情况可通过当 TSLP 具有突变 S40R、S42R、H46R、R122E 或 K129E 时与野生型 TSLP 相比结合亲和性降低来证实。

[1095] 另一优选抗原结合蛋白是与 A7 共享至少一部分相同结构性表位者。此情况可通过当 TSLP 具有突变 K101E 时与野生型 TSLP 相比结合亲和性增强来证实。此情况也可通过当 TSLP 具有突变 D2R、T4R、D7R、S42R、H46R、T49R、E50R、Q112R、R122E、R125E 或 K129E 时与野生型 TSLP 相比结合亲和性降低来证实。

[1096] 另一优选抗原结合蛋白是与 A10 共享至少一部分相同结构性表位者。此情况可通过当 TSLP 具有突变 K97E、K98E、R100E、K101E 或 K103E 时与野生型 TSLP 相比结合亲和性增强来证实。此情况也可通过当 TSLP 具有突变 N5R、S17R、T18R、K21E、D22R、T25R、T33R、H46R、A63R、S64R、A66R、E68R、K73E、K75E、A76R、A92R、T93R、Q94R 或 A95R 时与野生型 TSLP 相比结合亲和性降低来证实。

[1097] 另一优选抗原结合蛋白是与 A21 共享至少一部分相同结构性表位者。此情况可通过当 TSLP 具有突变 K97E、K98E、R100E、K101E 或 K103E 时与野生型 TSLP 相比结合亲和性增强来证实。此情况也可通过当 TSLP 具有突变 K21E、K21R、D22R、T25R、T33R、S64R、K73E、K75E、E111R 或 S114R 时与野生型 TSLP 相比结合亲和性降低来证实。

[1098] 另一优选抗原结合蛋白是与 A23 共享至少一部分相同结构性表位者。此可通过当 TSLP 具有突变 K67E、K97E、K98E、R100E、K101E 或 K103E 时与野生型 TSLP 相比结合亲和性增强来证实。此情况也可通过当 TSLP 具有突变 E9R、K10E、K12E、A13R、S17R、S20R、K21E、K21R、K73E、K75E、N124E 或 R125E 时与野生型 TSLP 相比结合亲和性降低来证实。

[1099] 另一优选抗原结合蛋白是与 A26 共享至少一部分相同结构性表位者。此情况可通过当 TSLP 具有突变 K97E、K98E、R100E、K101E 或 K103E 时与野生型 TSLP 相比结合亲和性增强来证实。此情况也可通过当 TSLP 具有突变 A14R、K21E、D22R、A63R、S64R、K67E、K73E、A76R、A92R 或 A95R 时与野生型 TSLP 相比结合亲和性降低来证实。

[1100] 对影响与抗体结合的突变的比较说明, TSLP 中的某些残基易于影响抗体结合 TSLP 和阻断 TSLP 活性的能力。所述残基包括 K21、D22、K73 和 K129。因此, 优选抗原结合蛋白包括那些与野生型 TSLP 的亲和性高于与包含突变 K21E 的 TSLP 的亲和性者、那些与野生型 TSLP 的亲和性高于与包含突变 D21R 的 TSLP 的亲和性者、那些与野生型 TSLP 的亲和性高于与包含突变 K73E 的 TSLP 的亲和性者、以及那些与野生型 TSLP 的亲和性高于与包含突变 K129E 的 TSLP 的亲和性者。

[1101] 此外, 许多本文所述实例性抗原结合蛋白都具有以下特性: 当位置 97-103 处的氨基酸碱性区块变为酸性氨基酸时, 与 TSLP 的亲和性增强。

[1102] 核酶

[1103] 在一方面中, 本发明提供经分离核酸分子。核酸包含 (例如) 编码全部或部分抗原结合蛋白 (例如本发明抗体的一个或两个链、或其片段、衍生物、突变蛋白质或变体) 的多核苷酸; 足以用作用于鉴定、分析、突变或扩增编码多肽的多核苷酸的杂交探针、PCR 引物或测序引物的多核苷酸; 抑制多核苷酸表达的反义核酸; 以及上述核酸的互补序列。核酸可具有任何长度。其长度可为 (例如) 5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、75、100、125、150、175、200、250、300、350、400、450、500、750、1,000、1,500、3,000、5,000 或更多个核苷酸, 和 / 或可包含一或多个诸如调节序列等额外序列, 和 / 或为较大核酸 (例如载体) 的一部分。核酸可为单链或双链核酸并且可包含 RNA 和 / 或 DNA 核苷酸以及其人工变体 (例如肽核酸)。

[1104] 可自己经 TSLP 抗原免疫的小鼠 B 细胞分离编码抗体多肽 (例如重链或轻链、仅可变结构域、或全长) 的核酸。可通过聚合酶链式反应 (PCR) 等习用程序来分离核酸。

[1105] 编码重链可变区和轻链可变区的核酸序列展示于上文中。所属领域技术人员应了解, 由于遗传密码具有简并性, 本文所揭示各多肽序列是由大量其它核酸序列来编码的。本发明提供编码本发明各抗原结合蛋白的各简并核苷酸序列。

[1106] 本发明另外提供在特定杂交条件下与其它核酸 (例如包含 A1-A27 中任一者的核苷酸序列的核酸) 杂交的核酸。杂交核酸的方法为业内所熟知。例如, 参见当前分子生物学规程, 约翰威利出版公司, N. Y. (1989), 6.3.1-6.3.6。如本文所定义, 中等严格杂交条件使用含有 5X 氯化钠 / 柠檬酸钠 (SSC)、0.5% SDS、1.0mM EDTA (pH 8.0) 的预洗溶液、含有约 50% 甲酰胺、6X SSC 的杂交缓冲液、以及 55°C 的杂交温度 (或其它类似杂交溶液, 例如含有约 50% 甲酰胺者, 并且使用 42°C 的杂交温度), 并且洗涤条件为 60°C、0.5X SSC、0.1% SDS。严格杂交条件在 6X SSC 和 45°C 下杂交, 随后在 0.1 X SSC、0.2% SDS 和 68°C 的条件下洗涤一或多次。此外, 所属领域技术人员可操纵杂交和 / 或洗涤条件以提高或降低杂交严格性, 从而使得所包含核苷酸序列至少 65、70、75、80、85、90、95、98 或 99% 彼此相同的核酸通常仍可相互杂交。影响杂交条件选择的基本参数和设计适宜条件的指导阐述于 (例如) 以下文献中: 萨姆布鲁克、福里茨赫 (Fritsch) 和玛尼蒂斯 (1989, 分子克隆: 实验室手册, 冷泉港实验室出版社, 冷泉港, N. Y., 第 9 章和第 11 章; 和当前分子生物学规程, 1995, 奥斯

贝等人编辑,约翰威利出版公司,第 2.10 节和第 6.3-6.4 节),并且可由所属领域技术人员根据(例如)DNA 的长度和/或碱基组成容易地确定。

[1107] 可通过突变向核酸中引入改变,由此在其所编码多肽(例如抗原结合蛋白)的氨基酸序列中产生改变。可使用任何业内已知技术来引入突变。在一实施例中,使用(例如)定点诱变方案来一或多个特定氨基酸残基。在另一实施例中,使用(例如)随机诱变方案来改变一或多个随机选择的残基。无论采用何种制备方式,都可表达突变体多肽并针对期望特性来筛选。

[1108] 可将突变引入核酸中而不显著改变其所编码多肽的生物活性。例如,可实施核苷酸取代,此在非必需氨基酸残基处导致氨基酸取代。在一实施例中,使本文所提供 A1-A27 的核苷酸序列或其期望片段、变体、或衍生物发生突变,从而使得其所编码氨基酸序列包含一或多个氨基酸残基缺失或取代,所述残基在本文所示 A1-A27 中使两个或更多个序列不同。在另一实施例中,通过诱变插入与本文所示 A1-A27 中一或多个氨基酸残基相邻的氨基酸,所述残基使两个或更多个序列不同。或者,可向核酸中引入一或多个突变以选择性改变其所编码多肽的生物活性(例如与 TSLP 的结合)。例如,突变可定量或定性地改变生物活性。定量改变的实例包括提高、降低或消除活性。定性改变的实例包括改变抗原结合蛋白的抗原特异性。

[1109] 在另一方面中,本发明提供适合作用于检测本发明核酸序列的引物或杂交探针的核酸分子。本发明核酸分子可仅包含一部分编码本发明全长多肽的核酸序列,例如 可用作探针或引物的片段或编码本发明多肽活性部分(例如 TSLP 结合部分)的片段。

[1110] 可使用基于本发明核酸序列的探针来检测核酸或类似核酸,例如编码本发明多肽的转录物。探针可包含标记基团,例如放射性同位素、荧光化合物、酶、或酶辅因子。所述探针可用于鉴定表达多肽的细胞。

[1111] 在另一方面中,本发明提供包含编码本发明多肽或其片段的核酸。载体的实例包括(但不限于)质粒、病毒载体、非附加型哺乳动物载体和表达载体,例如重组表达载体。

[1112] 本发明重组表达载体可包含呈适合在宿主细胞中表达核酸的形式本发明核酸。重组表达载体包括一或多个根据欲用于表达的宿主细胞而选择的调节序列,其与欲表达的核酸序列可操作连接。调节序列包括那些在多种类型的宿主细胞中引导组成型表达核苷酸序列者(例如 SV40 早期基因增强子、劳斯肉瘤病毒(Rous sarcoma virus)启动子和巨细胞病毒启动子)、那些仅在某些宿主细胞中引导表达核苷酸序列者(例如组织特异性调节序列,参见沃斯(Voss)等人,1986,生物化学科学趋势(Trends Biochem. Sci.)11:287;玛尼蒂斯等人,1987,科学 236:1237,所述文献是全文以引用方式并入本文中)、以及那些响应特定处理或条件引导诱导型表达核苷酸序列者(例如哺乳动物细胞中的金属硫蛋白启动子以及原核和真核系统中的 tet 响应型和/或链霉素响应型启动子(参见相同文献))。所属领域技术人员应了解,表达载体的设计可取决于诸如以下等因素:欲转化宿主细胞的选择、期望蛋白质表达水平等。可将本发明表达载体引入宿主细胞中以由此产生由本文所述核酸编码的蛋白质或肽(包括融合蛋白或融合肽)。

[1113] 在另一方面中,本发明提供已引入本发明重组表达载体的宿主细胞。宿主细胞可为任何原核细胞(例如大肠杆菌)或真核细胞(例如酵母、昆虫或哺乳动物细胞(例如 CHO 细胞))。可通过习用转化或转染技术将载体 DNA 引入原核或真核细胞中。对于哺乳动物细

胞的稳定转染, 已知根据所用表达载体和转染技术, 仅小部分细胞可将外源 DNA 整合至其基因组中。为鉴定并选择这些整合体, 一般将编码可选择标记 (例如耐抗生素性) 的基因与目标基因一起引入宿主细胞中。优选可选择标记包括可赋予耐药性者, 例如 G418、潮霉素和甲氨蝶呤。在各种方法中, 尤其可通过药物选择来鉴定经引入核酸稳定转染的细胞 (例如已纳入可选择标记基因的细胞可存活, 而其它细胞死亡)。

[1114] 适应症

[1115] 在各种炎症性病症、尤其过敏性炎症性病症的促进中涉及 TSLP。本文所用术语“过敏性炎症”是指免疫球蛋白 E (IgE) 相关免疫应答的现象。(“过敏症和免疫学手册 (Manual of Allergy and Immunology)”, 第 2 章, 埃尔文 M. 桑尼克 (Alvin M. Sanico)、布鲁斯 S. 伯纳 (Bruce S. Bochner)、和撒贝特 S. 萨尼 (Sarbjit S. Saini)、爱德曼 (Adelman) 等人编辑, 利平科特 (Lippincott), 威廉姆斯 (Williams)、威金斯 (Wilkins), 费城, PA, (2002))。本文所用过敏性炎症的特征一般在于 2 型辅助 T 细胞 (T_H2 细胞) 浸润至所影响组织中 (凯, 如前所述)。过敏性炎症除炎症性皮肤病况 (例如特应性皮炎) 外也包括肺部炎症疾病, 例如过敏性鼻炎、哮喘、过敏性结膜炎 (过敏症和免疫学手册, 如前所述)。本文所用术语“TSLP 相关过敏性炎症”是指 TSLP 出现上调或显示以其它方式涉及 TSLP 的过敏性炎症病况。

[1116] 过敏性哮喘是慢性炎症性气道病症, 其特征不在于气道嗜酸性粒细胞增多、高水平血清 IgE 和肥大细胞活化, 其可促进气道高应答性、上皮损伤和粘液分泌过多 (威尔斯卡普, M (Wills-Karp, M), 免疫学年鉴, 17 : 255-281 (1999), 过敏症和免疫学手册, 如前所述)。研究已证实, 在所有哮喘患者的气道中都存在不同程度的慢性炎症, 甚至在无症状期间也是如此。在易感个体中, 此炎症导致哮喘、气急、胸部紧迫、和咳嗽事件复发。(过敏症和免疫学手册, 如前所述)。

[1117] 特应性皮炎是慢性瘙痒炎症皮肤病, 其特征不在于皮肤损伤、以及血清总 IgE 升高、嗜酸性粒细胞增多和组胺自嗜碱粒细胞和肥大细胞释放增多。患有特应性皮炎者表现增大的 T_H2 应答, 并且人们认为特应性皮炎损伤的起始是借助释放高水平 IL-4、IL-5 和 IL-13 的 T_H2 淋巴细胞的早期皮肤浸润来介导的 (梁, J. (Leung, J.), 过敏症临床免疫学 (Allergy Clin Immunol), 105 : 860-76 (2000))。TSLP 与其它炎症性细胞因子之间的关系阐述于美国专利申请案第 11/205, 904 号、专利公开案第 2006/0039910 号中, 其是以引用方式并入本文中。

[1118] 如通过原位杂交来检测, 据报导人类 TSLP 表达在哮喘气道中增加, 此与疾病严重程度有关 (英等人, 免疫学杂志, 174 : 8183-8190 (2005))。哮喘患者肺部样品中 TSLP mRNA 水平的分析显示 TSLP 的表达相对于对照有所增加。此外, 在哮喘患者、肺移植患者、和囊性纤维化患者的浓缩支气管肺泡灌洗 (BAL) 液中 TSLP 蛋白水平是可检测的。近期已发现 TSLP 可响应微生物和创伤以及炎症而释放, 并且可活化肥大细胞 (阿拉沃迪等人, 实验医学杂志, 20492 : 253-258 (2007))。

[1119] 据显示人类 TSLP 蛋白与患有中度 / 严重哮喘和 COPD 的个体的支气管粘膜层和 BAL 液中的疾病相关。(英等人, 免疫学杂志, 181 (4) : 2790-8 (2008))。

[1120] TSLP 在转基因小鼠肺中的过表达导致哮喘样气道炎症 (周等人, 自然免疫学, 10 : 1047-1053 (2005))。此外, 已报导在卵蛋白 - 哮喘模型中 TSLPR 缺陷型小鼠不会发作哮喘,

此表明在气道炎症模型中哮喘发作需要 TSLP(周等人,如前所述;卡皮诺(Carpino)等人,分子细胞生物学(Mol. Cell Biol.),24:2584-2592(2004))。

[1121] 除哮喘外,在特应性皮炎(AD)患者的损伤皮肤中和发炎的扁桃腺上皮细胞中也发现升高水平的 TSLP 蛋白和 mRNA(索梅里斯等人,自然免疫学:3(7):673-680(2002))。TSLP 在转基因小鼠皮肤中的过表达导致 AD 样表型。(余等人,实验医学杂志,202:541-549(2005))。

[1122] 因此,本申请案的 TSLP 拮抗剂、尤其 TSLP 抗原结合蛋白和抗体可用作过敏性炎症、尤其哮喘和特应性皮炎的治疗性药物。

[1123] 此外,本发明 TSLP 拮抗剂、尤其 TSLP 抗原结合蛋白和抗体也可用于治疗纤维化病症。已证实在纤维化病症的促进中涉及 TSLP,如申请案第 11/344,379 号中所述。已发现 TSLP 可在动物中诱导成纤维细胞积累和胶原沉积。以(例如)真皮内方式将鼠类 TSLP 注射至小鼠中可在小鼠皮下组织内导致纤维化,其特征成纤维细胞增殖和胶原沉积。拮抗 TSLP 活性可导致在组织中阻止或降低成纤维细胞增殖和胶原沉积。

[1124] 本文所用术语“纤维增生性疾病”或“纤维化疾病或病症”是指涉及一或多个组织中的纤维化的病况。本文所用术语“纤维化”是指因修复性或反应性过程而非因器官或组织的正常构成而形成纤维组织。纤维化的特征成纤维细胞增殖和胶原沉积。本文所用术语“纤维化”与“成纤维细胞积累和胶原沉积”同义。成纤维细胞是结缔组织细胞,其分散于整个体内的结缔组织中。成纤维细胞分泌含有 I 型和/或 III 型胶原的非刚性细胞外基质。成纤维细胞响应组织损伤而迁移至伤口附近,增殖并产生大量胶原性细胞外基质。胶原是富含甘氨酸和脯氨酸的纤维蛋白,其是细胞外基质和结缔组织、软骨和骨中的主要组份。胶原分子是称作 α -链的三链螺旋结构,其以线状螺旋形式彼此缠绕。胶原以若干种形式或类型存在;其中 I 型最常见,存于皮肤、腱、和骨中;并且 III 型存于皮肤、血管和内脏器官中。

[1125] 纤维化病症包括(但不限于)全身和局部硬皮症、瘢痕疙瘩和肥厚性瘢痕、动脉粥样硬化、再狭窄、肺部炎症和纤维化、特发性肺纤维化、肝硬化、由于 B 型或 C 型慢性肝炎感染所致的纤维化、肾病、瘢痕组织所致的心脏病、和眼病(例如黄斑变性、以及视网膜病变和玻璃体病变)。其它纤维化疾病包括化学治疗药物所致纤维化、辐射诱发的纤维化、以及损伤和烧伤。

[1126] 硬皮症是纤维化病症,其特征成纤维细胞过量产生新胶原所致的皮肤增厚和硬结。硬皮症可以局部或全身性疾病形式发作。全身性硬皮症可影响多个器官。全身性硬化症的特征成纤维细胞增殖和胶原沉积。其中皮肤增厚并与皮下组织粘结,尤其发生在手部和面部。所述疾病的特征也可因食管蠕动缺失和粘膜下纤维化所致的吞咽困难、因肺纤维化所致的呼吸困难、心肌纤维化、和肾血管变化。(斯泰德曼医学辞典(Stedman's Medical Dictionary),第 26 版,威廉姆斯与威金斯,1995)。肺纤维化影响 30-70% 的硬皮症患者,经常导致限制性肺病(艾特莫斯(Atamas)等人,细胞因子和生长因子综述(Cytokine and Growth Factor Rev),14:537-550(2003))。特发性肺纤维化是慢性、进行性、并且通常致命的肺病,人们认为其为慢性炎症过程的结果(凯利(Kelly)等人,当前药物设计(Curr PharmaDesign)9:39-49(2003))。

[1127] 因此,本申请案的 TSLP 拮抗剂、尤其 TSLP 抗原结合蛋白和抗体可用作纤维化疾病

的治疗性药物,包括(但不限于)硬皮症、间质性肺病、特发性肺纤维化、B型或C型慢性肝炎引发的纤维化、辐射诱发的纤维化、和伤口愈合引发的纤维化。

[1128] 尽管上述适应症是优选的,但其它疾病、病症或病况也适合于通过向个体投与抗原结合蛋白来治疗或预防。所述疾病、病症和病况包括(但不限于)炎症、自身免疫性疾病、软骨炎症、纤维化疾病和/或骨降解、关节炎、类风湿性关节炎、幼年型关节炎、幼年型类风湿性关节炎、少关节幼年型类风湿性关节炎、多关节幼年型类风湿性关节炎、全身性幼年型类风湿性关节炎、幼年型强直性脊柱炎、幼年型肠病性关节炎、幼年型反应性关节炎、幼年型雷德氏综合症(juvenile Reiter's Syndrome)、SEA综合症(血清阴性、肌腱端病、关节病综合症)、幼年型皮炎、幼年型牛皮癣关节炎、幼年型硬皮症、幼年型全身性红斑狼疮、幼年型血管炎、少关节类风湿性关节炎、多关节类风湿性关节炎、全身性类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、肠病性关节炎、反应性关节炎、雷德氏综合症、SEA综合症(血清阴性、肌腱端病、关节病综合症)、皮炎、牛皮癣关节炎、硬皮症、全身性红斑狼疮、血管炎、肌炎、多发性肌炎、皮炎、骨关节炎、结节性多发性动脉炎、魏格纳肉芽肿病(Wegener's granulomatosis)、动脉炎、多发性肌痛症、结节病、硬皮症、硬化症、原发性胆道硬化症、硬化性胆管炎、舍格伦综合症(Sjogren's syndrome)、银屑病、斑块状银屑病、滴状银屑病、皮褶银屑病、脓疱性银屑病、红皮性银屑病、皮炎、特应性皮炎、动脉粥样硬化、狼疮、斯提耳病(Still's disease)、全身性红斑狼疮(SLE)、重症肌无力、炎性肠病(IBD)、克罗恩氏病(Crohn's disease)、溃疡性结肠炎、乳糜泻、多发性硬化症(MS)、哮喘、COPD、格林-巴利综合症(Guillain-Barre disease)、I型糖尿病、格雷夫氏病(Graves' disease)、艾迪生病(Addison's disease)、雷诺现象(Raynaud's phenomenon)、自身免疫性肝炎、GVHD、和诸如此类。在具体实施例中,提供包含治疗有效量的 TSLP 抗原结合蛋白的医药组合物。

[1129] 术语“治疗”涵盖减轻或预防病症的至少一个症状或其它方面、或降低疾病严重程度、和诸如此类。抗原结合蛋白不需要实现完全治愈或消除疾病的每个症状或现象才能构成有效治疗剂。如相关领域所公认,用作治疗剂的药物可降低给定疾病状态的严重程度,但不需要消除疾病的每个现象才可被视作有用治疗剂。类似地,预防性投与的药物不需要完全有效地防止病况出现才能构成有效预防剂。只要可在个体中降低疾病的影响(例如降低疾病症状的数量或严重程度、或提高另一药物的有效性、或产生另一有益效应),或降低疾病发作或恶化的可能性就足够了。本发明一实施例涉及一种方法,其包含以足以诱导超过反映特定病症严重度的指示剂基线的持续性改良的数量和时间向患者投与抗原结合蛋白。

[1130] 医药组合物

[1131] 在某些实施例中,本发明提供医药组合物,其包含治疗有效量的一种或复数种本发明抗原结合蛋白以及医药上可接受的稀释剂、载剂、增溶剂、乳化剂、防腐剂 and / 或佐剂。此外,本发明提供通过投与所述医药组合物治疗患者的方法。术语“患者”包括人类和动物个体。

[1132] 可使用包含一或多种抗原结合蛋白的医药组合物来降低 TSLP 活性。包含一或多种抗原结合蛋白的医药组合物可用于治疗与 TSLP 活性相关的结果、症状和/或病状。包含一或多种抗原结合蛋白的医药组合物可用于抑制 TSLP 与 TSLPR 结合和/或信号转导的方法中,其包含提供针对 TSLP 的本发明抗原结合蛋白。

[1133] 在某些实施例中,可接受调配材料在所用剂量和浓度下优选地对接受者无毒性。

在某些实施例中,医药组合物可含有用于修改、维持或保留(例如)组合物的 pH、重量摩尔渗透压浓度、粘度、澄清度、颜色、等渗性、气味、无菌性、稳定性、溶解或释放、吸收或渗透的速率的调配材料。在所述实施例中,适宜调配材料包括(但不限于)氨基酸(例如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、精氨酸或赖氨酸);抗微生物剂;抗氧化剂(例如抗坏血酸、亚硫酸钠或亚硫酸氢钠);缓冲液(例如硼酸盐、碳酸氢盐、Tris-HCl、柠檬酸盐、磷酸盐或其它有机酸);增量剂(例如甘露醇或甘氨酸);螯合剂(例如乙二胺四乙酸(EDTA));络合剂(例如咖啡因、聚乙烯吡咯烷酮、 β -环糊精或羟丙基- β -环糊精);填充剂;单糖;二糖;和其它碳水化合物(例如葡萄糖、蔗糖、甘露糖或糊精);蛋白质(例如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白);着色剂、矫味剂和稀释剂;乳化剂;亲水聚合物(例如聚乙烯吡咯烷酮);低分子量多肽;盐形成抗衡离子(例如钠);防腐剂(例如苯扎氯铵(benzalkonium chloride)、苯甲酸、水杨酸、硫柳汞(thimerosal)、苯乙醇、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、氯己定(chlorhexidine)、山梨酸或过氧化氢);溶剂(例如丙三醇、丙二醇或聚乙二醇);糖醇(例如甘露醇或山梨醇);悬浮剂;表面活性剂或润湿剂(例如普流尼克(pluronic)、PEG、山梨醇酐酯、聚山梨醇酯(例如聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯)、曲拉通(triton)、氨丁三醇(tromethamine)、卵磷脂、胆固醇、泰洛沙泊(tyloxapol));稳定性增强剂(例如蔗糖或山梨醇);张力增强剂(例如碱金属卤化物、优选为氯化钠或氯化钾、甘露醇、山梨醇);递送媒剂;稀释剂;赋形剂和/或医药佐剂。参见雷明顿药物科学(REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES),第 18 版(A. R. 基诺(A. R. Genrmo)编辑),1990,麦克出版公司(Mack Publishing Company)。

[1134] 在某些实施例中,最适医药组合物可由所属领域技术人员根据(例如)既定投与路径、递送模式和期望剂量来确定。例如,参见雷明顿药物科学,如前所述。在某些实施例中,所述组合物可影响本发明抗原结合蛋白的物理状态、稳定性、体内释放速率和体内清除速率。在某些实施例中,医药组合物中的主要媒剂或载剂可具有水性或非水性。例如,适宜媒剂或载剂可为注射用水、生理盐水或人工脑脊髓液,其可能补加有非经肠投与用组合物中的其它常见材料。中性缓冲盐水或与血清白蛋白混合的盐水是其它实例性媒剂。在具体实施例中,医药组合物包含 pH 为约 7.0-8.5 的 Tris 缓冲液、或 pH 为约 4.0-5.5 的乙酸盐缓冲液,并且可另外包括山梨醇或其适宜取代物。在本发明某些实施例中,可通过混合具有期望纯度的所选组合物与可选调配剂(雷明顿药物科学,如前所述)来制备用于储存的呈冻干饼或水性溶液形式的 TSLP 抗原结合蛋白组合物。此外,在某些实施例中,可使用诸如蔗糖等适宜赋形剂将 TSLP 抗原结合蛋白产物调配为冻干产物。

[1135] 可选择本发明医药组合物用于非经肠递送。或者,可选择组合物用于吸入或用于通过消化道递送,例如经口递送。调配物组份优选地以投与位点可接受的浓度存在。在某些实施例中,使用缓冲液将组合物维持在生理 pH 或稍低的 pH 下,通常在约 5 至约 8 的 pH 范围内,包括约 5.1、约 5.2、约 5.3、约 5.4、约 5.5、约 5.6、约 5.7、约 5.8、约 5.9、约 6.0、约 6.1、约 6.2、约 6.3、约 6.4、约 6.5、约 6.6、约 6.7、约 6.8、约 6.9、约 7.0、约 7.1、约 7.2、约 7.3、约 7.4、约 7.5、约 7.6、约 7.7、约 7.8、约 7.9、和约 8.0。

[1136] 在欲非经肠投与时,可以无致热原的非经肠可接受水溶液形式提供用于本发明中的治疗组合物,其包含存于医药上可接受的媒剂中的期望 TSLP 抗原结合蛋白。尤其适合非经肠注射的媒剂是无菌蒸馏水,在其中将 TSLP 抗原结合蛋白调配为无菌等渗溶液并以适

宜方式保存。在某些实施例中,制备可涉及调配期望分子与可使产物受控释放或缓释的试剂,例如可注射微球体、生物蚀解颗粒、聚合化合物(例如聚乳酸或聚乙醇酸)、珠粒或脂质体,所述产物可通过积存注射来递送。在某些实施例中,也可使用透明质酸,其具有延长在循环中的持续时间的效应。在某些实施例中,可使用可植入药物递送装置来引入期望抗原结合蛋白。

[1137] 可调配本发明医药组合物以供吸入。在这些实施例中,有利地将 TSLP 抗原结合蛋白调配为干燥可吸入粉剂。在具体实施例中,也可将 TSLP 抗原结合蛋白吸入溶液与用于气溶胶递送的推进剂调配在一起。在某些实施例中,可对溶液实施喷雾。因此经肺投与和调配方法另外阐述于国际专利申请案第 PCTUS94/001875 号中,其是以引用方式并入并且阐述化学修饰蛋白质的经肺递送。

[1138] 也涵盖经口投与调配物。可在存在或不存在通常用于混合诸如锭剂和胶囊等固体剂型的载剂的情况下调配以此方式投与的 TSLP 抗原结合蛋白。在某些实施例中,可将胶囊设计为在胃肠道中的位置释放调配物的活性部分,从而使生物利用度最大化并使全身性预降解最小化。可包括其它试剂以促进 TSLP 抗原结合蛋白的吸收。也可使用稀释剂、矫味剂、低熔点蜡、植物油、润滑剂、悬浮剂、锭剂崩解剂和粘合剂。

[1139] 优选地提供在与适合制造锭剂的非毒性赋形剂的混合物中包含有效量的一种或复数种 TSLP 抗原结合蛋白的本发明医药组合物。可通过将锭剂溶于无菌水中或另一适宜媒剂中来制备呈单位剂型的溶液。

[1140] 适宜赋形剂包括(但不限于)惰性稀释剂,例如碳酸钙、碳酸钠或碳酸氢钠、乳糖、或磷酸钙;或粘合剂,例如淀粉、明胶、或阿拉伯胶;或润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸、或滑石粉。

[1141] 所属领域技术人员可了解其它医药组合物,包括涉及 TSLP 抗原结合蛋白的呈持续递送或受控递送调配物形式的调配物。调配各种其它持续递送或受控递送形式(例如脂质体载剂、生物蚀解微粒或多孔珠粒和积存注射剂)的技术也为所属领域技术人员所知。例如,参见国际专利申请案第 PCT/US93/00829 号,其是以引用方式并入并且阐述用于递送医药组合物的多孔聚合物微粒的受控释放。

[1142] 缓释制剂可包括半渗透性聚合物基质,其呈成型物件形式,例如膜或微胶囊。缓释基质可包括聚酯、水凝胶、聚交酯(如美国专利第 3,773,919 号和欧洲专利申请公开案第 EP 058481 号所揭示,其各自以引用方式并入)、L-谷氨酸与 γ -L-谷氨酸乙酯的共聚物(西德曼(Sieman)等人,1983,生物聚合物(Biopolymers)2:547-556)、聚(2-羟乙基-甲基丙烯酸酯)(兰格尔(Langer)等人,1981,生物医学材料研究杂志(J. Biomed. Mater. Res.)15:167-277;和兰格尔,1982,化学技术(Chem. Tech.)12:98-105)、乙烯乙酸乙烯酯(兰格尔等人,1981,如前所述)或聚 D(-)-3-羟丁酸(欧洲专利申请公开案第 EP 133,988 号)。

[1143] 缓释组合物也可包括可通过业内已知若干种方法中的任一种制备的脂质体。例如,参见埃普施坦因(Eppstein)等人,1985,美国国家科学院学报,82:3688-3692;欧洲专利申请公开案第 EP 036,676 号;第 EP 088,046 号和第 EP 143,949 号,其是以引用方式并入。

[1144] 用于体内投与的医药组合物通常是以无菌制剂形式来提供。可通过无菌滤膜过滤

来实施灭菌。当组合物经冻干时,使用此方法的灭菌可在冻干和重构之前或之后实施。非经肠投与用组合物可以冻干形式或溶液形式储存。一般将非经肠组合物置入具有无菌入口埠的容器中,例如具有可通过皮下注射针头刺入的塞子的静脉注射溶液袋或瓶。

[1145] 本发明各方面包括自缓冲 TSLP 抗原结合蛋白调配物,其可用作医药组合物,如国际专利申请案第 WO 0613818 1A2 号 (PCT/US2006/022599) 中所述,其是全文以引用方式并入本文中。一实施例提供包含 TSLP 抗原结合蛋白的自缓冲 TSLP 抗原结合蛋白调配物,其中总盐浓度低于 150mM。

[1146] 欲使用的含有 TSLP 抗原结合蛋白的医药组合物的治疗有效量可取决于(例如)治疗背景和目标。所属领域技术人员应了解,药物的适宜剂量水平可部分根据以下因素而改变:所递送分子、使用 TSLP 抗原结合蛋白治疗的适应症、投与路径、和患者的尺寸(体重、身体表面尺寸或器官尺寸)和/或条件(年龄和一般健康)。

[1147] 在某些实施例中,临床医师可确定剂量并改变投与路径以获得最佳治疗效果。根据上述因素,典型剂量可介于约 0.1 μ g/kg 至最高约 30mg/kg 或更高之间。在具体实施例中,剂量可介于 0.1 μ g/kg 至最高约 30mg/kg 之间,任选地为 1 μ g/kg 至最高约 30mg/kg 或 10 μ g/kg 至最高约 5mg/kg。

[1148] 投药频率可取决于特定 TSLP 抗原结合蛋白在所用调配物中的药代动力学参数。通常,临床医师投与组合物直至达到可达成期望效果的剂量。因此可以单次剂量投与组合物,或根据时间以两次或多次剂量投与(每次剂量可含有或不含有相同量的期望分子),或通过植入装置或导管以连续输注方式投与。适宜剂量的进一步细分是由所属领域技术人员以常规方式来实施并且在其所实施的常规任务的范围内。

[1149] 可通过使用适宜剂量响应数据来确定适宜剂量。在某些实施例中,可经整个延长时间段将本发明抗原结合蛋白投与患者。本发明抗原结合蛋白的慢性投与可使一般与并非全人类抗体的抗原结合蛋白(例如在非人类动物中针对人类抗原产生的抗体,例如在非人类物种中产生的非全人类抗体或非人类抗体)相关的有害免疫或过敏性响应最小化。

[1150] 医药组合物的投与路径与已知方法一致,例如经口;通过静脉内、腹膜内、大脑内(脑实质内)、脑室内、肌肉内、眼内、动脉内、门静脉内、或损伤内途径注射;通过缓释系统或通过植入装置投与。在某些实施例中,可通过快速浓注投与组合物,或可通过输注或植入装置连续投与。

[1151] 也可通过植入吸附或囊封有期望分子的膜、海绵体或另一适宜材料来局部投与组合物。在某些实施例中,倘若使用植入装置,则可将所述装置植入任何适宜组织或器官中,并且可通过扩散、定时释放快速注射、或连续投与来递送期望分子。

[1152] 组合疗法

[1153] 在其它实施例中,将抗原结合蛋白与可用于治疗患者所患病况的其它药剂组合投与。所述药剂的实例包括蛋白质药物和非蛋白质药物。在共投与多种治疗药物时,可以有关领域所公认的方式相应地调节剂量。“共投与”和组合疗法并不限于同时投与,并且也包括如下治疗方案:在疗程期间至少投与一次抗原结合蛋白,其中涉及向患者投与至少一种其它治疗剂。

[1154] 虽然已阐述本发明,但以说明而非限制方式提供以下实例。

[1155] 实例 1:抗原的制备

[1156] 使用若干种形式的重组 TSLP 作为免疫原。在大肠杆菌和哺乳动物细胞二者中表达人类 TSLP。大肠杆菌产生的人类 TSLP 是未标记全长蛋白。在 COS PKB 细胞中产生 TSLP 蛋白,通过删除对应于氨基酸 128-132(RKRKV, SEQ ID NO:371) 的核苷酸 382-396(AGAAAAAGGAAAGTC, SEQ ID NO:370) 使其缺失弗林蛋白酶裂解位点。此蛋白含有 C 末端聚 HIS-Flag 标签(核苷酸序列= ATGTTCCCTTTTGCCTTACTATATGTTCTGTCAAGTTTCTTTCA GGAAAATCTTCATCTTACAACCTGTAGGGCTGGTGTAACTTACGACTTCACTAACTGTGACTTTGAGAAGATTAAA GCAGCCTATCTCAGTACTATTTCTAAAGACCTGATTACATATATGAGTGGGACCAAAAGTACCGAGTTCAACAACAC CGTCTCTTGTAGCAATCGGCCACATTGCCTTACTGAAATCCAGAGCCTAACCTTCAATCCCACCGCCGGCTGCGCGT CGCTCGCCAAAGAAATGTTCCGCATGAAAACTAAGGCTGCCTTAGCTATCTGGTGCCAGGCTATTCGAAACTCAG ATAAATGCTACTCAGGCAATGAAGAAGAGGACAACCAATAAATGTCTGGAACAAGTGTCACAATTACAAGGATTGTG GCGTCGCTTCAATCGACCTTTACTGAAACAACAGCATCACCATCACCATCACGACTACAAAGACGATGACGACAAA (SEQ ID NO:372) ;

[1157] 蛋白质序列= MFPFALLYVLSVSFRKIFILQLVGLVLTVDFTNCDFEKIKAAVLTISKDLITYMSG TKSTEFNN TVSCSNRPHCLTEIQSLTFNPTAGCASLAKEMFAMKTKAALAIWCPGYSETQINATQAMKKR TTNKC LEQVSQLQGLWRRFNRP LLKQHHHHHHHDYKDDDDK (SEQ ID NO:373) 。

[1158] 在另一活动中,在 COS PKB 细胞中产生全长 TSLP C 末端聚 HIS-Flag 标记蛋白(核苷酸序列=

[1159] ATGTTCCCTTTTGCCTTACTATATGTTCTGTCAAGTTTCTTTCAAGAAAATCTTCATCTTACAACCTGTAG GGGCTGGTGTAACTTACGACTTCACTAACTGTGACTTTGAGAAGATTAAAGCAGCCTATCTCAGTACTATTTCTAA AGACCTGATTACATATATGAGTGGGACCAAAAGTACCGAGTTCAACAACACCGTCTCTTGTAGCAATCGGCCACATT GCCTTACTGAAATCCAGAGCCTAACCTTCAATCCCACCGCCGGCTGCGCGTCGCTCGCCAAAGAAATGTTCCGCATG AAACTAAGGCTGCCTTAGCTATCTGGTGCCAGGCTATTCGAAACTCAGATAAATGCTACTCAGGCAATGAAGAA GAGGAGAAAAAGGAAAGTCACAACCAATAAATGTCTGGAACAAGTGTCACAATTACAAGGATTGTGGCGTCGCTTCA ATCGACCTTTACTGAAACAACAGCATCACCATCACCATCACGACTACAAAGACGATGACGACAAA (SEQ ID NO: 374) ;蛋白质序列=

[1160] MFPFALLYVLSVSFRKIFILQLVGLVLTVDFTNCDFEKIKAAVLTISKDLITYMSGTKSTEFNN

[1161] TVSCSNRPHCLTEIQSLTFNPTAGCASLAKEMFAMKTKAALAIWCPGYSETQINATQAMKKR RKR KVTNNKCLEQVSQLQGLWRRFNRP LLKQHHHHHHHDYKDDDDK (SEQ ID NO: 375) 。

应注意,氨基酸序列 1-28(MFPFALLYVLSVSFRKIFILQLVGLVLT, SEQ ID NO:376) 是自这两种蛋白质的成熟产物裂解的信号肽。

[1162] 此外,克隆并亚克隆 / 表达短尾猴 TSLP,其同样缺失弗林蛋白酶裂解位点(对应于氨基酸 120-124(RKRKV, SEQ ID NO:371) 的核苷酸 358-372(AGAAAAAGGAAAGTC, SEQ ID NO: 370)) (DNA = ATGGAGACAGACACTCCTGCTATGGGTACTGCTGCTCTGGGTTCCAGGTTCCACCGTTACGA CTTCACTAACTGTGACTTTTCAAGATTGAAGCAGACTATCTCCGTACTATTTCTAAAGACCTGATTACATATATGA GTGGGACTAAAAGTACCGACTTCAACAACACCGTCTCCTGTAGCAATCGGCCACACTGCCTTACTGAAATCCAGAGC CTAACCTTCAATCCCACCCCCGCTGCGCGTCGCTCGCCAAGGAAATGTTCCGCAAGGAACTAAGGCTACCCTCGC TCTCTGGTGCCAGGCTATTCGAAACTCAGATAAATGCTACTCAGGCAATGAAGAAGAGGACAACCAATAAATGTCT GGAACAAGTGTCACAATTACTAGGATTGTGGCGTCGCTTCATTCGAACTTTACTGAAACAACAGCACCACCACCAC CACCATGACTATAAAGACGATGACGACAAAT (SEQ ID NO:377) ;蛋白质=

[1163] METDTLLLWVLLLWVPGSTGYDFTNCDKFQKIEADYLRTISKDLITYMSGTKSTDFNNTVSCSNRPHCLTEIQSLTFNPTPRCASLAKEMFARKTKATLALWCPGYSETQINATQAMKKRTTNKCLEQVSQLLGLWRRFIRTLKKQQHHHHHHHDYKDDDDK (SEQ ID NO :378) 或呈全长 / 天然产物形式 (核苷酸序列=

[1164] ATGGAGACAGACACACTCCTGCTATGGGTACTGCTGCTCTGGGTCCAGGTTCCACCGTTACGACTTCACTAACTGTGACTTTTCAGAAGATTGAAGCAGACTATCTCCGTACTATTTCTAAAGACCTGATTACATATATGAGTGGGACTAAAAGTACCGACTTCAACAACACCGTCTCCTGTAGCAATCGGCCACACTGCCTTACTGAAATCCAGAGCCTAACCTTCAATCCCACCCCCCGCTGCGCGTCGCTCGCCAAGGAAATGTTCCGCCAGGAAAATAAGGCTACCCTCGCTCTCTGGTGCCAGGCTATTTCGGAAGCTCAGATAAATGCTACTCAGGCAATGAAGAAGAGGAGAAAAAGGAAAGTCACAACAATAAATGTCTGGAACAAGTGTACAATTACTAGGATTGTGGCGTCGCTTCATTCGAACCTTACTGAAACAACAGCACCACCACCACCACCATGACTATAAAGACGATGACGACAAA (SEQ ID NO :379) ;蛋白质= METDTLLLWVLLLWVPGSTGYDFTNCDKFQKIEADYLRTISKDLITYMSGTKSTDFNNTVSCSNRPHCLTEIQSLTFNPTPRCASLAKEMFARKTKATLALWCPGYSETQINATQAMKKRRKRKVTNNKCLEQVSQLLGLWRRFIRTLKKQQHHHHHHHDYKDDDDK (SEQ ID NO :380), 在 COS PKB 细胞中其与相同 C 末端聚 HIS-Flag 融合。)) 应注意, 氨基酸序列 1-20 (METDTLLLWVLLLWVPGSTG, SEQ ID NO :381) 是自这两种短尾猴蛋白的成熟产物裂解的信号肽。

[1165] 实例 2 :小鼠抗人类 TSLP 抗体

[1166] 使用 hTSLP-Fc 来免疫 Balb/c 小鼠 (杰克逊实验室 (Jackson Laboratories), 巴尔港, 缅因州)。在若干轮免疫后, 自脾释放淋巴细胞并通过用 50% PEG/DMSO (西格玛) 实施化学融合来使其与小鼠骨髓瘤细胞 NS1 (ATCC) 融合。以 2×10^4 细胞 / 孔的密度将融合细胞接种于 96 孔板中的 200 μ l DMEM HAT (0.1mM 次黄嘌呤, 0.16mM 胸苷, 4mM 氨基蝶呤, 西格玛) 培养基中, 其补加有 10% FBS、5% 俄利根 (Origen) 克隆因子 (BioVeris™)、1x 青霉素-链霉素-谷氨酰胺、丙酮酸钠 (英杰公司)。在融合后第 7 天用补加有 10% FBS、5% 俄利根克隆因子 (BioVeris™)、1x 青霉素-链霉素-谷氨酰胺、丙酮酸钠 (英杰公司) 的 DMEM HT (0.1mM 次黄嘌呤, 0.16mM 胸苷) 培养基替代原培养基。在培养基更换后两天收集条件培养基并继续进行初步筛选。

[1167] 实例 3 :全人类抗体生成

[1168] 使用 **XenoMouse®** 技术根据 (例如) 以下文献和下文中所述方案来生成 TSLP 特异性全人类单克隆抗体 :U. S. 2005/0118643 ;美国专利第 6114598 号、第 6162963 号、第 7049426 号、第 7064244 号 ;格林等人, 自然遗传学 7 :13-21 (1994) ;迈德兹 (Medez) 等人, 自然遗传学 15 :146-156 (1997) ;格林和雅各布维茨, 实验医学杂志, 188 :483-495 (1998) (所有这些文献都是以引用方式并入本文中)。

[1169] 实施两个活动。在活动 1 中, 采用 **XenoMouse®** 的 IgG2 和 IgG4 同龄组。50% 的小鼠接受大肠杆菌产生的人类 TSLP 并且 50% 接受哺乳动物产生的人类 TSLP (如上所述)。通过 ELISA (如下所述) 监测血清效价并且使用以下方案融合具有最佳效价的小鼠以生成杂交瘤。

[1170] 处死所选小鼠并且自各同龄组收获并汇集排干的淋巴结。富集淋巴样细胞以获得 B 细胞并将 B 细胞与骨髓瘤细胞融合以产生杂交瘤。然后将融合杂交瘤系平铺于杂交瘤培养基中并在 37°C 下培养 10-14 天。如下所述通过 ELISA 筛选杂交瘤上清液中结合 TSLP 的 IgG 抗体。

[1171] 开始第二个活动,其中用哺乳动物产生的人类 TSLP 对 IgG2 **XenoMouse®**的两个同龄组实施免疫,并且用短尾猴 TSLP 对一个同龄组实施加强免疫。在若干轮免疫后,融合来自淋巴结的淋巴细胞并如上所述进行培养。在培养后,如下所述通过 ELISA 筛选杂交瘤上清液与 TSLP 的结合。

[1172] 根据下述分析选择来自两个活动的多克隆上清液进行进一步亚克隆。鉴定含有作为 TSLP 活性潜在抑制剂的抗体的杂交瘤,并且进一步确定与犬类 TSLP 的交叉反应性。结果展示于下文实例 5 中。根据杂交瘤在下述原代 DC 分析中的表现来选择有希望的杂交瘤上清液。对那些杂交瘤进行单细胞克隆和扩增以供进一步测试。然后如下所述纯化抗体。

[1173] 使用 Mab 选择树脂 (GE 医疗保健公司 (GE Healthcare)) 自杂交瘤的条件培养基纯化抗体。将 100 μ l 在 PBS 中平衡的 Mab 选择树脂的 1 : 2 浆液添加至介于 7-10ml 之间的条件培养基 (CM)。将管置于旋转器上在 4-8°C 下过夜。以 1,000Xg 将管离心 5 分钟并倾析未结合部分。用 5ml PBS 洗涤树脂并如上所述进行离心和倾析。然后将树脂转移至 SPIN-X, 0.45 μ m, 2ml 管中。用 0.5ml PBS 将树脂另外洗涤两次并离心。通过在室温下培育 10 分钟并不时地实施混合用 0.2ml 0.1 M 乙酸洗脱 Mab。将管离心,并且将 30 μ l 1M Tris 缓冲液 (pH 8.0) 添加至洗脱液中。将纯化 Mab 储存在 4-8°C 下。

[1174] 实例 4 :抗体分析

[1175] A. 检测抗 TSLP 抗体的存在的 ELISA

[1176] 通过以下方式实施 ELISA :用存于 1x PBS/0.05%叠氮化物中的以重组方式产生的 wtHuTSLP 或 pHisFlag 以 2 μ g/ml 50 μ l/孔涂布结合 96 孔板的科斯塔 (Costar) 3368 培养基,并在 4°C 下培育过夜。将板洗涤并用 250 μ l 1X PBS/1%乳汁 (分析稀释剂) 封闭,并在室温下培育至少 30 分钟。

[1177] 添加约 50 μ l/孔的杂交瘤上清液、阳性对照小鼠抗体 M385、或阴性对照,并在室温下培育 2 小时。将板洗涤,并施加存于分析稀释剂中的 400ng/ml 第二抗体,即山羊抗人类 IgG Fc HRP (皮尔斯公司 (Pierce)) 或山羊抗小鼠 IgG HRP (杰克逊实验室)。在 RT 下将板培育 1hr,洗涤并在 450nm 下读取 OD。

[1178] B. 使用以下功能性分析中的一种实施对抗 TSLP 杂交瘤上清液的筛选

[1179] 1. 用可溶性 huIL-7R α -huTSLPR-Fc 蛋白涂布 96 孔板,所述蛋白在受体与人类 Fc 之间具有 8 个氨基酸的连接体 (SGGAPMLS, SEQ ID NO :382),并在 4°C 下培育过夜。

[1180] 2. 在 RT 下用 PBS+1% BSA+5%蔗糖将板洗涤并封闭 1 小时。

[1181] 3. 将板与生物素化 huTSLPHFde1 (HF 代表聚 His Flag,其中 TSLP 缺失弗林蛋白酶裂解位点) (de1) 一起培育。然后在 RT 下将板培育 2h,其中存在或不存在 (+/-) 杂交瘤上清液或作为阳性对照的小鼠抗人类 TSLP (M385)。

[1182] 4. 实施 SA-HRP 检测 (抗生蛋白链菌素 - 辣根过氧化物酶)。SA 牢固结合生物素化 huTSLPHFde1 的生物素部分,并且 HRP 催化过氧化氢对色原体 TMB (变蓝) 的氧化。

[1183] B. 细胞基分析

[1184] 1) 根据以下方案测定杂交瘤上清液或纯化抗体对表达人类 TSLPR-IL7R 复合物的稳定 BAF 细胞系的 TSLP 诱导增殖的抑制。

[1185] 1. 洗涤存于生长培养基 RPMI 1640+10% FBS+1% L-谷氨酰胺 +0.1% Pen/Strep+0.1% 2-ME 中的 BAF :Hu TSLPR 稳定细胞系以移除维持培养基中所用 TSLP,所述维

持培养基与生长培养基相同但添加有 10ng/mL huTSLPHFwt。

[1186] 2. 在室温下于各孔中将 HuTSLPwtpHF(+/-) 或短尾猴 TSLPwtpHF(+/-) 与杂交瘤上清液 / 春化抗体 / 或小鼠抗人类 TSLP(M385) 一起培育 30 分钟。

[1187] 3. 添加 5×10^4 BAF 细胞 / 孔并培育 3 天。

[1188] 4. 用氘化胸苷 ($1 \mu\text{Ci}$ / 孔) 对细胞实施脉冲作用过夜。通过细胞纳入的氘化胸苷量 (CPM) 来评价 BAF 细胞的细胞增殖或其抑制。

[1189] 2) 原代细胞分析。根据以下方案测定杂交瘤或纯化抗体对 TSLP 诱导骨保护素 (OPG) (阐述于美国专利第 6, 284, 728 号中) 自原代人类树突细胞 (DC) 产生的抑制。

[1190] 1. 使用 CD1c(BDCA-1)DC 分离试剂盒 (美天旎生物技术公司 (Miltenyi Biotec)) 自正常国内捐献者白细胞采集包富集外周血 CD11c+ 骨髓 DC。

[1191] 2. 在室温下将 huTSLPwtpHF(+/-) 或短尾猴 TSLPwtpHF 与上清液或纯化抗体或小鼠抗人类 TSLP 一起培育 30 分钟。

[1192] 3. 添加 1×10^5 细胞 / 孔并培育 48 小时。收获上清液并通过 ELISA 分析人类 OPG 产生, 并且测定杂交瘤上清液或纯化抗体对 OPG 产生的抑制。使用 R&D 系统 DuoSet® 显影试剂盒实施 OPG ELISA。抗 TSLP 抗体以剂量依赖性方式抑制自细胞产生 OPG。

[1193] 3) 短尾猴外周血单核细胞分析。根据以下方案测定杂交瘤上清液或纯化抗体对犬类 TSLP 诱导 CCL22/MDC 产生的抑制。

[1194] 1. 自短尾猴 (SNBL) 获得的外周血中的外周血单核细胞 (PBMC) 是通过将 1 : 1 血液 : PBS 混合物涂覆在 isolymp 上来获得。

[1195] 2. 将短尾猴 TSLPwtpHF(+/-) 上清液 / 纯化抗体或可溶性 huIL-7R α -huTSLPR-Fc 在室温下培育 30 分钟。

[1196] 3. 添加 4×10^5 细胞 / 孔并培育 5 天。收获上清液并通过 ELISA 分析短尾猴 CCL22/MDC 的产生。

[1197] 实例 5 :K_D 的测定

[1198] 在 25°C 下使用装备有 CM4 传感器芯片的必亚扩 (Biacore)3000 仪器 (国际必亚扩 AB(Biacore International AB), 乌普萨拉, 瑞典) 实施本专利申请案中阐述的表面等离子共振实验。使用标准胺偶联化学法以 HBS-EP 作为电泳缓冲液以共价方式将抗 Fc γ 特异性捕获抗体固定在 CM4 芯片上的两个流动细胞上。简单来说, 用 0.1 M NHS 与 0.4 M EDC 的 1 : 1 (v/v) 混合物活化各流动细胞。以 3,000 RU 的靶浓度将以 30 $\mu\text{g/ml}$ 存于 10mM 乙酸钠 (pH 5.0) 中的 AffiniPure 山羊抗人类 IgG (Fc γ 片段特异性抗体) (杰克逊免疫研究 (Jackson ImmunoResearch) 公司, 伟群 (West Grove), PA) 固定在两个流动细胞上。通过注射 1M 乙醇胺使残留反应性表面失活。然后在所有剩余步骤中将电泳缓冲液转换为 HBS-EP+0.1mg/ml BSA。

[1199] 测试以下抗体。A5 IgG2 是纯化克隆抗体, A2 IgG1 和 IgG2 是重组或纯化抗体, 并且 A3 IgG4 和 A4 IgG4 是克隆上清液。在电泳缓冲液中适当稀释抗体, 从而使得 2 分钟的注射以 10 $\mu\text{l/min}$ 流经测试流动细胞, 并且导致在测试流动细胞表面上捕获约 110-175 共振单位的抗体。在对照流动细胞表面上未捕获到抗体。然后使不同浓度的人类、犬类或鼠类 TSLP 以及缓冲液空白流经两个流动细胞。人类和犬类 TSLP 的浓度范围为 0.44-100nM, 而鼠类 TSLP 的浓度范围为 8.2-6000nM。使用 50 $\mu\text{l/min}$ 的流速并且依次实施 2 分钟的结

合阶段和 10-30 分钟的解离阶段。在每次循环后通过经 30 秒注射 10mM 甘氨酸 (pH 1.5) 来使表面再生。然后在测试流动细胞上捕获新鲜抗体以准备下一循环。

[1200] 通过以下方式使数据具有双参考:减去对照表面共振以移除体折射率变化,并随后减去平均缓冲液空白共振以移除来自实验性流动细胞的系统性人为因素。使用 BIA 评估软件 4.1 版(国际必亚扩 AB,乌普萨拉,瑞典)中的局部 Rmax 处理 TSLP 数据并将其整体拟合至 1 : 1 交互作用模型中。确定结合 (k_a) 和解离 (k_d) 速率常数并使用其来计算解离平衡常数 (K_D)。解离速率常数和解离平衡常数概述于实例 6 中的表中。

[1201] 实例 6 :抗体的体外活性

[1202] 使用上述必亚扩分析对以下抗体的 K_d 和 K_D 进行表征。使用原代树突细胞分析来测定 IC50 (pM)。使用纯化克隆抗体来生成关于 A5 的数据,使用重组纯化抗体来生成关于 A2 的数据,并且使用克隆上清液来生成关于 A3 和 A4 的数据。所有形式的 TSLP 都是自哺乳动物细胞生成。

[1203]

抗体	TSLP	$K_d(1/x)$ 解离速率	K_D (pM)	IC50 (pM)
A5 IgG2	Hu TSLP	7.36×10^{-5}	29.2	100-220
	犬类 TSLP	8.64×10^{-5}	51.2	680-970
	Mu TSLP	8.81×10^{-4}	377,000	Nd
A2 IgG1	Hu TSLP	3.49×10^{-4}	203	600-1700
	犬类 TSLP	1.04×10^{-4}	46.8	250-860
	Mu TSLP	---	---	---
A2 IgG2	Hu TSLP	2.85×10^{-4}	157	6-24
	犬类 TSLP	9.42×10^{-5}	37.6	Nd
	Mu TSLP	无结合	无结合	n/a
A3 IgG4	Hu TSLP	2.7×10^{-4}	170	6-24
	犬类 TSLP	Nd	nd	Nd
	Mu TSLP	Nd	nd	Nd
A4 IgG4	HuTSLP	3.30×10^{-4}	340	30-59
	犬类 TSLP	Nd	nd	Nd
	Mu TSLP	Nd	nd	Nd

[1204] 实例 7 :抗体的重细表达和纯化

[1205] 表达抗体的稳定细胞系的建立

[1206] 合成对应于轻链或重链可变结构域初始序列的重叠寡核苷酸用于有义链和反义链二者。在标准 PCR 中采用此寡核苷酸集合。使用此第一反应的产物作为第二 PCR 扩增的模板。将扩增可变重链和可变轻链片段亚克隆至中间载体中并实施测序以鉴定无错产物。将可变重链片段克隆至含有信号肽和人类 IgG2 恒定区的瞬时表达载体中。将可变轻链片段克隆至含有信号肽和人类 λ 恒定区的瞬时表达载体中。将完整重链基因转移至载体 pDC324 中。将完整轻链基因转移至表达载体 pDC323 中。

[1207] 用于抗 TSLP 表达质粒转染的 CS-9 宿主细胞是通过适应无血清培养基自 DXB-11 细胞获得的 CHO 细胞系(雷斯马森等人,细胞学技术 28 :31-42,1998)。抗 TSLP 细胞系是通过使用标准电穿孔或脂转染程序以表达质粒 pDC323- 抗 TSLP- λ 和 pDC324- 抗 TSLP-IgG2 转染 CS-9 宿主细胞而产生的。在用表达质粒转染宿主细胞系后,使细胞在选择培养基中生长 2-3 周以使得可选择质粒并回收细胞。在某些情况下,培养基补加有 3% 经透析胎牛血清(ds 或 dFBS)。如果使用血清,则在选择阶段后将其自培养基移除。使细胞在选择培养基中

生长直至其达到 > 85% 生存力。然后在培养基中培养此经转染细胞集合。

[1208] 细胞系克隆

[1209] 根据以下程序自所选纯系制备细胞库。克隆步骤确保所生成纯系群体和细胞库在工业制造中具有可复现性能。在限定稀释度下将抗体表达细胞的扩增集合接种于 96 孔板中,并在小规模研究中评估候选纯系的生长和生产力性能。

[1210] 实例 8:抗体交叉竞争

[1211] 界定表位的常用方式是实施竞争实验。可认为彼此竞争的抗体结合靶上的相同位点。此实例阐述确定结合 TSLP 的竞争的方法以及在施用于本文所述多种抗体时所述方法的结果。

[1212] 可以多种方式实施分箱 (binning) 实验,并且所用方法可对分析结果具有一定影响。这些方法的共同之处在于,通常由一个参照抗体结合 TSLP 并用另一个抗体来探查。若参照抗体可阻止探针抗体的结合,则认为所述抗体在同一箱 (bin) 中。使用抗体的顺序非常重要。若使用抗体 A 作为参照抗体并且阻断抗体 B 的结合,则相反情况并非总是成立:用抗体 B 作为参照抗体不一定会阻断抗体 A。在此处有多个因素起作用:抗体的结合可导致靶构象改变而阻止第二抗体结合,或彼此重叠但未完全咬合的表位 可能会使第二抗体与靶仍然具有足够高的亲和性交互作用从而容许结合。具有显著较高亲和性的抗体将阻断抗体迫离的能力可能较大。一般来说,若以任何顺序都可观察到竞争则认为抗体分箱在一起,并且若两种抗体可彼此阻断则可能表位重叠地更完全。

[1213] 对于此实例,使用贾 (Jia) 等人 (免疫方法杂志,288 (2004) 91-98) 所述多重分箱方法的修改形式。由于 TSLP 内弗林蛋白酶裂解位点的存在可导致 TSLP 蛋白制剂具有异质性,因此使用弗林蛋白酶裂解位点内精氨酸突变为丙氨酸的 TSLP。参见 U. S. 7, 288, 633。在室温和黑暗中将各珠粒代码的经抗生蛋白链菌素包被的鲁米尼克斯 (Luminex) 珠粒 (鲁米尼克斯,编号 L100-L1XX-01, XX 指明珠粒代码) 在 100 μ l 6pg/珠粒的生物素化单价小鼠抗人类 IgG 捕获抗体 (BD 菲明根公司 (BD Pharmingen),编号 555785) 中培育 1 小时,然后用 PBSA (磷酸缓冲盐水 (PBS) 加上 1% 牛血清白蛋白 (BSA)) 洗涤 3x。将各代码的珠粒单独与 100 μ l 1 : 10 稀释的抗 TSLP 抗体 (包被抗体) 一起培育 1 小时,然后洗涤。汇集珠粒,然后使其分散至 96 孔滤板 (密理博 (Millipore),编号 MSBVN1250) 中。将 100 μ l 2 μ g/ml 的亲代 TSLP 添加至一半孔中并将缓冲液添加至另一半孔中并培育 1 小时,然后洗涤。将 100 μ l 1 : 10 稀释的抗 TSLP 抗体 (检测 Ab) 添加至一个含有 TSLP 的孔中和一个不含 TSLP 的孔中,培育 1 小时后洗涤。运行无关人类 IgG (杰克逊,编号 009-000-003) 以及无抗体条件 (空白) 作为阴性对照。将 20 μ l PE-偶联单价小鼠抗人类 IgG (BD 菲明根公司,编号 555787) 添加至各孔中并培育 1 小时,然后洗涤。使珠粒再悬浮于 75 μ l PBSA 中并在 BioPlex 仪器 (贝尔瑞德 (BioRad)) 上收集至少 100 个结果 / 珠粒代码。

[1214] 自含有 TSLP 的反应的信号减去无 TSLP 的相应抗体对的中位荧光强度 (MFI)。对于被认为是同时结合并且因此存于不同箱中的抗体对来说,反应值应满足以下两个标准: 1) 不论哪种情况最高,所述值应为与其自身配对的包被抗体、无关抗体或空白的 2 倍,以及 2) 所述值应大于与无关抗体或空白包被珠粒共存的检测抗体的信号。

[1215] 对各抗体之间竞争的分析的复杂之处在于以下事实:抗体作为探针时的性能与其作为阻断剂时的性能不一致。然而,若仅考虑那些明确的抗体箱 (即各抗体在用作参考抗

体时可阻断其它抗体),发现最少有 8 个箱,如下表 4 中所示。

[1216] 表 4

[1217]

箱 1	2	3	4	5	6	7	8
A5	A6	A27	A24	A10	A4	A2	A23
A17	A7	A11	A12	A26	A23	A21	A6
A6	A11	A24	A10	A4		A23	
			A26				

[1218] 应注意,发现诸如 A23 和 A6 等某些抗体存于多个箱中。可确定其它分箱关系,并且在自这些箱中引入或排除抗体时偏向于排除。

[1219] 分析结果确定其它抗体中与参照抗体交叉竞争结合者。“交叉竞争结合”意指参照抗体在用作阻断抗体时能阻断另一抗体的结合,当用作探针时也可被另一抗体阻断。换句话说,若参照抗体能阻断另一抗体,但另一抗体不能阻断参照抗体,则不能说所述抗体交叉竞争。交叉竞争抗体的列表展示于表 5 中。

[1220] 表 5

[1221]

参照抗体	交叉竞争抗体的实例
A2	A21、A23
A4	A10、A23、A26
A5	A6、A8、A11、A17
A6	A5、A7、A8、A11、A17、A23
A7	A6、A8、A11、A17
A8	A5、A6、A7、A17、A23
A10	A4、A12、A24、A26
A11	A5、A6、A7、A17、A24、A27
A12	A10、A24、A26
A17	A5、A6、A7、A8、A11
A21	A2、A23、A27
A23	A2、A4、A6、A8、A21
A24	A10、A11、A12、A26、A27
A26	A4、A10、A12、A24
A27	A11、A21、A24

[1222] 实例 9:表位作图

[1223] 尽管通常将表位视作线性序列,但更常见的情况是抗体识别由不连续氨基酸组成的靶平面。这些氨基酸在线性序列上可能彼此远离但通过靶折叠而彼此接近,并且识别此一表位的抗体称作构象敏感性抗体或直接称作构象抗体。可通过使用变性蛋白质印迹(Western Blot)法来界定此类结合,其中在凝胶上运行之前在去污剂和还原剂存在下加热靶以使其展开。然后可用抗体探查此凝胶上的印迹,并且在此处理后能识别靶的抗体可能会识别线性表位。尽管可通过与肽(例如 PepSpot)结合来界定结合线性序列的抗体的表位,但预计构象抗体不会以高亲和性结合标准肽。

[1224] 将经还原、热变性、纯化的亲代 TSLP 蛋白载至存于 MES SDS 电泳缓冲液中的 10% Bis-Tris Nupage 凝胶上。将蛋白质转移至 PVDF 膜上,用存于 PBS+0.05% Tween (PBST) 中的 5% 脱脂奶粉 (NFDM) 封闭,并在 RT 下与 TSLP 抗体一起培育 1 小时。在 PBST 中将印迹洗涤 3x,然后在 RT 下与山羊抗 hu IgG 第二抗体一起培育 1 小时。再次洗涤印迹并将其与

抗山羊 IgG :Alexa 680 一起培育。在 PBST 中洗涤 3 x 后,在 LiCor 上扫描印迹以使区带显影。

[1225] 使用此方法来表征抗体 A2、A4、A5、A6、A7、A10、A21、A23 和 A26。如蛋白质印迹中的强区带所证实,抗体 A2、A4 和 A5 结合线性表位。所有其它抗体都是构象抗体,因为其在蛋白质印迹中都无法区带或为极弱区带。

[1226] 表位可进一步定义为结构性或功能性表位。功能性表位一般是结构性表位的亚组并且由那些直接促进交互作用(例如氢键、离子交互作用)亲和性的残基组成。结构性表位可视为靶中由抗体覆盖的区块。

[1227] 采用扫描诱变来进一步界定抗体所结合表位。通常使用丙氨酸扫描诱变来界定功能性表位;用丙氨酸(甲基侧链)取代基本上相当于截断野生型氨基酸的侧链并且相当微弱。使用丙氨酸扫描可能不会揭示蛋白质骨架中的交互作用,例如与酰胺键之间的氢键。作为替代,使用精氨酸和谷氨酸扫描诱变。选择这两种侧链是因为其具有较大空间位阻和电荷,此使得在结构性表位中发生突变时对抗体结合具有较大影响。一般采用精氨酸,除非是在 WT 残基为精氨酸或赖氨酸时,并且在这些情况下所述残基突变为谷氨酸以转换电荷。在少数情况下,WT 残基突变为精氨酸和谷氨酸二者。

[1228] 选择分布在整个 TSLP 中的 95 个氨基酸来突变为精氨酸或谷氨酸。由于疏水性残基一般存在于蛋白质折叠核心内侧,因此偏向于选择带电荷或极性氨基酸以降低突变导致错误折叠蛋白质的可能性。由于不存在晶体结构,因此所选择的这些残基随机分布于整个 TSLP 中。如实例 8 中所述,使用含有突变弗林蛋白酶裂解位点的 TSLP。

[1229] 使用 BIOPLEX™ 结合分析来测量抗 TSLP 抗体与突变体 TSLP 的结合。生物素化五-His Ab(快而精公司(Qiagen),批号:130163339)结合至抗生蛋白链菌素包被珠粒(鲁米尼克斯,编号 L100-L1XX-01,XX 指明珠粒代码)的 100 个代码的珠粒上。使用这些来捕获 his 标记蛋白。100 个代码的珠粒容许对所有 85 个突变体、3 个亲代对照、1 个无关蛋白和 12 个空白进行多重分析。比较突变体蛋白的抗体结合与亲代蛋白的抗体结合。

[1230] 在 RT 和剧烈震荡下经 1 小时使 100 μ l 存于上清液中的 1 : 5 稀释的 TSLP 突变体和亲代蛋白以及 1 μ g/mL 纯化 TSLP WT、1 μ g/mL 无关蛋白或无蛋白空白结合至包被珠粒上。洗涤珠粒并将其等分至 96 孔滤板(密理博)中。将 100 μ l 4 倍稀释的抗 TSLP 抗体一式三份添加至孔中,在 RT 下培育 0.5 小时并洗涤。将 100 μ l 1 : 250 稀释的 PE-偶联抗人类 IgG Fc(杰克逊,编号 109-116-170)添加至各孔中,培育 0.5 小时并洗涤。使珠粒再悬浮于 75 μ l 溶液中,震荡至少 3min,且在 BIOPLEX™ 上读取。

[1231] 若使残基突变为精氨酸或谷氨酸会破坏抗体结合,则认为残基是结构性表位的一部分(“命中”)。此破坏可视为与亲代 TSLP 的抗体结合相比 EC50 改变或最大信号降低。

[1232] 使用亲代蛋白和突变体的抗体结合曲线的统计学分析来鉴定统计显著性 EC50 改变。所述分析考虑到了分析和曲线拟合中的变化。

[1233] 比较突变体结合曲线和亲代结合曲线的 EC50。对于其它考虑因素可将统计显著性差异确定为命中。自此分析中排除具有“无拟合”或“坏拟合”标志的曲线。

[1234] 在 EC50 估计值比较中考虑两个变化来源,曲线拟合变化和珠粒间变化。使亲代蛋白和突变体连接至不同珠粒上,因此其差异与珠粒间差异相混淆。通过 EC50 对数估计值的标准误差来估计曲线拟合变化。珠粒间变化是以实验方式使用将亲代对照连接至每个珠

粒上的实验来确定。使用亲代结合曲线 EC50 估计值中的珠粒变化来估计珠粒间变化。

[1235] 使用司徒登氏 t- 测试 (Student' s t-test) 来实施两个 EC50 (以对数标度) 的比较。将 t- 统计值计算为 δ (EC50 估计值之间的绝对差异) 与 δ 标准偏差之间的比率。通过三个分量 (即突变体和亲代曲线在非线性回归中的 EC50 差异估计值以及自单独实验估计的两次珠粒间差异) 的和来估计 δ 的差异。珠粒间差异加倍是由于以下假设: 突变体和亲代珠粒二者具有相同差异。

[1236] 使用塞氏逼近法 (Satterthwaite' s approximation) (1946) 来计算 δ 的标准偏差的自由度。个别 p- 值和置信区间 (95% 和 99%) 是根据各比较的司徒登氏 t 分布来获得。在多个亲代对照的情况下, 通过采用与突变体最相似的亲代对照来实施保守方法, 即采用具有最大 p- 值者。

[1237] 在同时实施大量测试时, 多重性调整对控制假阳性非常重要。对于此分析实施两种形式的多重性调整: 族误差 (FWE) 控制和错误发现率 (FDR) 控制。FEW 处理法控制一或多个命中不真实的可能性; FDR 处理法控制所选择命中中假阳性的预期比例。前一种处理法比后一种更保守并且不如后一种有效。有许多方法可用于这两种处理法, 对于此分析, 选择霍克方法 (Hochberg' s method) (1988) 进行 FEW 分析并且选择本杰明 - 霍克 (Benjamini-Hochberg) FDR 方法 (1995) 进行 FDR 分析。计算两种处理法中各抗体或整个分析的经调整 p- 值。

[1238] 认为 EC50 显著与亲代不同 (即各抗体的 FWE 经调整 p- 值小于 0.01, 或最大信号低于亲代 50%) 的突变是结构性表位的一部分 (表 6)。认为所有抗体的 EC50 改变或最大信号降低都很显著的突变经错误折叠。这些突变是: Y15R、T55R、T74R 和 A77R。

[1239] 表 6. 在 BIOPLEX 中影响抗体结合并且是结构性表位的一部分的突变的概述。

[1240]

抗体	线性	结合亲和性提高	结合亲和性降低
A2	是	K67E、K97E、K98E、R100E、K101E、K103E	K21E、T25R、S28R、S64R、K73E
A4	是	K97E、K98E、R100E、K101E、K103E	K10E、A14R、K21E、D22R、K73E、K75E、A76R
A5	是		K12E、D22R、S40R、R122E、N124E、R125E、K129E
A6	否		S40R、S42R、H46R、R122E、K129E
A7	否	K101E	D2R、T4R、D7R、S42R、H46R、T49R、E50R、Q112R、R122E、R125E、K129E
A10	否	K97E、K98E、R100E、K101E、K103E	N5R、S17R、T18R、K21E、D22R、T25R、T33R、H46R、A63R、S64R、A66R、E68R、K73E、K75E、A76R、A92R、T93R、Q94R、A95R
A21	否	K97E、K98E、R100E、K101E、K103E	K21E、K21R、D22R、T25R、T33R、S64R、K73E、K75E、E111R、S114R
A23	否	K67E、K97E、K98E、R100E、K101E、K103E	E9R、K10E、K12E、A13R、S17R、S20R、K21E、K21R、K73E、K75E、N124E、R125E
A26	否	K97E、K98E、R100E、K101E、K103E	A14R、K21E、D22R、A63R、S64R、K67E、K73E、A76R、A92R、A95R

[1241] 存在若干个可破坏多个抗体结合的突变, 尤其是 K73E、K21E 和 D22R。诱变用于验证分箱法所生成的数据并且进一步缩小表位范围。TSLP 中的突变似乎可影响分箱在一起的抗体簇。

[1242] **实例 10: 毒理学**

[1243] 结合人类 TSLP 的抗体也可与其它物种的 TSLP 交叉反应, 从而使得可在那些物种中进行毒理学测试。在此实例中, 将可与短尾猴 TSLP 交叉反应的抗体投与短尾猴。然后观察猴子的毒性效应。

[1244] 在短尾猴中进行的单剂量安全性药理研究表明, 抗体的单一 300mg/kg 静脉内剂量不具有心血管、呼吸、体温或神经行为效应。

[1245] 经 4 周每周一次以皮下方式给予短尾猴 (5 只 / 性别 / 组) 30、100 或 300mg/kg 剂量。在任一剂量下都未观察到有害毒理作用。抗体不影响临床观察、体重、眼科、ECG、临床病理学或解剖病理学。

[1246] 在单独研究中, 向遥测的四只雄性短尾猴给予媒剂的单一静脉内剂量 (第 1 天) 和 300mg/kg 的抗体 (第 3 天)。在 4 天的观察期间未观察到对心血管、呼吸或神经功能的效应。

[1247] 如 FDA 指导“用于人类的单克隆抗体产物制造和测试中的观点 (Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use)” (FDA 生物制品评价与研究中心, 1997 年 2 月 28 日) 中所推荐, 进一步测试抗体以确定其与正常人类和短尾猴组织的交叉反应性。在 1 或 50 μ g/mL 的剂量下未观察到正常组织染色。

[1248] 上述结果表明, 预期抗体对人类不产生毒性效应。

序列表

<110> 安美基公司

<120> 能结合胸腺基质淋巴细胞生成素的抗原结合蛋白

<130>A-1276-WO-PCT

<140>--to be assigned ?

<141>2008-09-09

<140>61/091, 676

<141>2008-08-25

<150>60/971, 178

<151>2007-09-10

<160>382

<170>PatentIn version 3.3

<210>1

<211>743

<212>DNA

<213> 智人

<220>

<221>CDS

<222>(200).. (676)

<400>1

```
gcagccagaa agctctggag catcagggag actccaactt aaggcaacag catgggtgaa 60
taagggttc ctgtggactg gcaatgagag gcaaaacctg gtgcttgagc actggcccct 120
aaggcaggcc ttacagatct cttacactcg tgggtgggaag agtttagtgt gaaactgggg 180
tggaattggg tgtccacgt atg ttc cct ttt gcc tta cta tat gtt ctg tca 232
Met Phe Pro Phe Ala Leu Leu Tyr Val Leu Ser
1          5          10
gtt tct ttc agg aaa atc ttc atc tta caa ctt gta ggg ctg gtg tta 280
Val Ser Phe Arg Lys Ile Phe Ile Leu Gln Leu Val Gly Leu Val Leu
```

15	20	25	
acttacgacttc actaactgtgactttgagaag att aaagcagcctat			328
Thr Tyr Asp Phe Thr Asn Cys Asp Phe Glu Lys Ile Lys Ala Ala Tyr			
30	35	40	
ctc agt act att tct aaa gac ctg att aca tat atg agt ggg acc aaa			376
Leu Ser Thr Ile Ser Lys Asp Leu Ile Thr Tyr Met Ser Gly Thr Lys			
45	50	55	
agt acc gag ttc aac aac acc gtc tct tgt agc aat cgg cca cat tgc			424
Ser Thr Glu Phe Asn Asn Thr Val Ser Cys Ser Asn Arg Pro His Cys			
60	65	70	75
ctt act gaa atc cag agc cta acc ttc aat ccc acc gcc ggc tgc gcg			472
Leu Thr Glu Ile Gln Ser Leu Thr Phe Asn Pro Thr Ala Gly Cys Ala			
80	85	90	
tcg ctc gcc aaa gaa atg ttc gcc atg aaa act aag gct gcc tta gct			520
Ser Leu Ala Lys Glu Met Phe Ala Met Lys Thr Lys Ala Ala Leu Ala			
95	100	105	
atc tgg tgc cca ggc tat tcg gaa act cag ata aat gct act cag gca			568
Ile Trp Cys Pro Gly Tyr Ser Glu Thr Gln Ile Asn Ala Thr Gln Ala			
110	115	120	
atg aag aag agg aga aaa agg aaa gtc aca acc aat aaa tgt ctg gaa			616
Met Lys Lys Arg Arg Lys Arg Lys Val Thr Thr Asn Lys Cys Leu Glu			
125	130	135	
caa gtg tca caa tta caa gga ttg tgg cgt cgc ttc aat cga cct tta			664
Gln Val Ser Gln Leu Gln Gly Leu Trp Arg Arg Phe Asn Arg Pro Leu			
140	145	150	155
ctg aaa caa cag taaaccatct ttattatggt catatttcac agcccaaaat			716
Leu Lys Gln Gln			
aaatcatctt tattaagtaa aaaaaaa	743		

<210>2

<211>159

<212>PRT

<213> 智人

<400>2

Met Phe Pro Phe Ala Leu Leu Tyr Val Leu Ser Val Ser Phe Arg Lys
1 5 10 15
Ile Phe Ile Leu Gln Leu Val Gly Leu Val Leu Thr Tyr Asp Phe Thr

	20	25	30
Asn Cys Asp Phe Glu Lys Ile Lys Ala Ala Tyr Leu Ser Thr Ile Ser			
35	40	45	
Lys Asp Leu Ile Thr Tyr Met Ser Gly Thr Lys Ser Thr Glu Phe Asn			
50	55	60	
Asn Thr Val Ser Cys Ser Asn Arg Pro His Cys Leu Thr Glu Ile Gln			
65	70	75	80
Ser Leu Thr Phe Asn Pro Thr Ala Gly Cys Ala Ser Leu Ala Lys Glu			
85	90	95	
Met Phe Ala Met Lys Thr Lys Ala Ala Leu Ala Ile Trp Cys Pro Gly			
100	105	110	
Tyr Ser Glu Thr Gln Ile Asn Ala Thr Gln Ala Met Lys Lys Arg Arg			
115	120	125	
Lys Arg Lys Val Thr Thr Asn Lys Cys Leu Glu Gln Val Ser Gln Leu			
130	135	140	
Gln Gly Leu Trp Arg Arg Phe Asn Arg Pro Leu Leu Lys Gln Gln			
145	150	155	

<210>3

<211>1116

<212>DNA

<213> 智人

<220>

<221>CDS

<222>(1).. (1116)

<400>3

atg ggg cgg ctg gtt ctg ctg tgg gga gct gcc gtc ttt ctg ctg gga	48		
Met Gly Arg Leu Val Leu Leu Trp Gly Ala Ala Val Phe Leu Leu Gly			
1	5	10	15
ggc tgg atg gct ttg ggg caa gga gga gca gca gaa gga gta cag att	96		
Gly Trp Met Ala Leu Gly Gln Gly Gly Ala Ala Glu Gly Val Gln Ile			
20	25	30	
cag atc atc tac ttc aat tta gaa acc gtg cag gtg aca tgg aat gcc	144		
Gln Ile Ile Tyr Phe Asn Leu Glu Thr Val Gln Val Thr Trp Asn Ala			
35	40	45	
agc aaa tac tcc agg acc aac ctg act ttc cac tac aga ttc aac ggt	192		
Ser Lys Tyr Ser Arg Thr Asn Leu Thr Phe His Tyr Arg Phe Asn Gly			

50	55	60	
gat gag gcc tat gac cag tgc acc aac tac ctt ctc cag gaa ggt cac			240
Asp Glu Ala Tyr Asp Gln Cys Thr Asn Tyr Leu Leu Gln Glu Gly His			
65	70	75	80
act tca ggg tgc ctc cta gac gca gag cag cga gac gac att ctc tat			288
Thr Ser Gly Cys Leu Leu Asp Ala Glu Gln Arg Asp Asp Ile Leu Tyr			
85	90		95
ttc tcc atc agg aat ggg acg cac ccc gtt ttc acc gca agt cgc tgg			336
Phe Ser Ile Arg Asn Gly Thr His Pro Val Phe Thr Ala Ser Arg Trp			
100	105		110
atg gtt tat tac ctg aaa ccc agt tcc ccg aag cac gtg aga ttt tcg			384
Met Val Tyr Tyr Leu Lys Pro Ser Ser Pro Lys His Val Arg Phe Ser			
115	120		125
tgg cat cag gat gca gtg acg gtg acg tgt tct gac ctg tcc tac ggg			432
Trp His Gln Asp Ala Val Thr Val Thr Cys Ser Asp Leu Ser Tyr Gly			
130	135		140
gat ctc ctc tat gag gtt cag tac cgg agc ccc ttc gac acc gag tgg			480
Asp Leu Leu Tyr Glu Val Gln Tyr Arg Ser Pro Phe Asp Thr Glu Trp			
145	150		155
cag tcc aaa cag gaa aat acc tgc aac gtc acc ata gaa ggc ttg gat			160
Gln Ser Lys Gln Glu Asn Thr Cys Asn Val Thr Ile Glu Gly Leu Asp			528
165	170		175
gcc gag aag tgt tac tct ttc tgg gtc agg gtg aag gct atg gag gat			576
Ala Glu Lys Cys Tyr Ser Phe Trp Val Arg Val Lys Ala Met Glu Asp			
180	185		190
gta tat ggg cca gac aca tac cca agc gac tgg tca gag gtg aca tgc			624
Val Tyr Gly Pro Asp Thr Tyr Pro Ser Asp Trp Ser Glu Val Thr Cys			
195	200		205
tgg cag aga ggc gag att cgg gat gcc tgt gca gag aca cca acg cct			672
Trp Gln Arg Gly Glu Ile Arg Asp Ala Cys Ala Glu Thr Pro Thr Pro			
210	215		220
ccc aaa cca aag ctg tcc aaa ttt att tta att tcc agc ctg gcc atc			720
Pro Lys Pro Lys Leu Ser Lys Phe Ile Leu Ile Ser Ser Leu Ala Ile			
225	230		235
ctt ctg atg gtg tct ctc ctc ctt ctg tct tta tgg aaa tta tgg aga			240
Leu Leu Met Val Ser Leu Leu Leu Leu Ser Leu Trp Lys Leu Trp Arg			768
245	250		255
gtg aag aag ttt ctc att ccc agc gtg cca gac ccg aaa tcc atc ttc			816
Val Lys Lys Phe Leu Ile Pro Ser Val Pro Asp Pro Lys Ser Ile Phe			

	260	265	270	
	ccc ggg ctc ttt gag ata cac caa ggg aac ttc cag gag tgg atc aca			864
	Pro Gly Leu Phe Glu Ile His Gln Gly Asn Phe Gln Glu Trp Ile Thr			
	275	280	285	
	gac acc cag aac gtg gcc cac ctc cac aag atg gca ggt gca gag caa			912
	Asp Thr Gln Asn Val Ala His Leu His Lys Met Ala Gly Ala Glu Gln			
	290	295	300	
	gaa agt ggc ccc gag gag ccc ctg gta gtc cag ttg gcc aag act gaa			960
	Glu Ser Gly Pro Glu Glu Pro Leu Val Val Gln Leu Ala Lys Thr Glu			
	305	310		315
320				
	gcc gag tct ccc agg atg ctg gac cca cag acc gag gag aaa gag gcc			1008
	Ala Glu Ser Pro Arg Met Leu Asp Pro Gln Thr Glu Glu Lys Glu Ala			
	325	330		335
	tct ggg gga tcc ctc cag ctt ccc cac cag ccc ctc caa ggc ggt gat			1056
	Ser Gly Gly Ser Leu Gln Leu Pro His Gln Pro Leu Gln Gly Gly Asp			
	340	345	350	
	gtg gtc aca atc ggg ggc ttc acc ttt gtg atg aat gac cgc tcc tac			1104
	Val Val Thr Ile Gly Gly Phe Thr Phe Val Met Asn Asp Arg Ser Tyr			
	355	360	365	
	gtg gcg ttg tga			1116
	Val Ala Leu			
	370			
<210>4				
<211>371				
<212>PRT				
<213> 智人				
<400>4				
	Met Gly Arg Leu Val Leu Leu Trp Gly Ala Ala Val Phe Leu Leu Gly			
1	5	10		15
Gly Trp Met Ala Leu Gly Gln Gly Gly Ala Ala Glu Gly Val Gln Ile				
	20	25		30
Gln Ile Ile Tyr Phe Asn Leu Glu Thr Val Gln Val Thr Trp Asn Ala				
	35	40		45
Ser Tys Tyr Ser Arg Thr Asn Leu Thr Phe His Tyr Arg Phe Asn Gly				
	50	55		60

Asp Glu Ala Tyr Asp Gln Cys Thr Asn Tyr Leu Leu Gln Glu Gly His			
65	70	75	80
Thr Ser Gly Cys Leu Leu Asp Ala Glu Gln Arg Asp Asp Ile Leu Tyr			
	85	90	95
Phe Ser Ile Arg Asn Gly Thr His Pro Val Phe Thr Ala Ser Arg Trp			
	100	105	110
Met Val Tyr Tyr Leu Lys Pro Ser Ser Pro Lys His Val Arg Phe Ser			
	115	120	125
Trp His Gln Asp Ala Val Thr Val Thr Cys Ser Asp Leu Ser Tyr Gly			
	130	135	140
Asp Leu Leu Tyr Glu Val Gln Tyr Arg Ser Pro Phe Asp Thr Glu Trp			
145	150	155	160
Gln Ser Lys Gln Glu Asn Thr Cys Asn Val Thr Ile Glu Gly Leu Asp			
	165	170	175
Ala Glu Lys Cys Tyr Ser Phe Trp Val Arg Val Lys Ala Met Glu Asp			
	180	185	190
Val Tyr Gly Pro Asp Thr Tyr Pro Ser Asp Trp Ser Glu Val Thr Cys			
	195	200	205
Trp Gln Arg Gly Glu Ile Arg Asp Ala Cys Ala Glu Thr Pro Thr Pro			
	210	215	220
Pro Lys Pro Lys Leu Ser Lys Phe Ile Leu Ile Ser Ser Leu Ala Ile			
225	230	235	240
Leu Leu Met Val Ser Leu Leu Leu Leu Ser Leu Trp Lys Leu Trp Arg			
	245	250	255
Val Lys Lys Phe Leu Ile Pro Ser Val Pro Asp Pro Lys Ser Ile Phe			
	260	265	270
Pro Gly Leu Phe Glu Ile His Gln Gly Asn Phe Gln Glu Trp Ile Thr			
	275	280	285
Asp Thr Gln Asn Val Ala His Leu His Lys Met Ala Gly Ala Glu Gln			
	290	295	300
Glu Ser Gly Pro Glu Glu Pro Leu Val Val Gln Leu Ala Lys Thr Glu			
305	310	315	320
Ala Glu Ser Pro Arg Met Leu Asp Pro Gln Thr Glu Glu Lys Glu Ala			
	325	330	335
Ser Gly Gly Ser Leu Gln Leu Pro His Gln Pro Leu Gln Gly Gly Asp			
	340	345	350
Val Val Thr Ile Gly Gly Phe Thr Phe Val Met Asn Asp Arg Ser Tyr			
	355	360	365
Val Ala Leu			

370

<210>5

<211>33

<212>DNA

<213> 智人

<400>5

caaggagaca gcctcagaag ctattatgca agc 33

<210>6

<211>11

<212>PRT

<213> 智人

<400>6

Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210>7

<211>33

<212>DNA

<213> 智人

<400>7

caaggagaca gcctcagaac ctattatgca agc 33

<210>8

<211>11

<212>PRT

<213> 智人

<400>8

Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210>9

<211>42

<212>DNA

<213> 智人

<400>9

actgggagca gctccaacat cggggcagggttttgatgtac ac 42

<210>10

<211>14

<212>PRT

<213> 智人

<400>10

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Phe Asp Val His

1

5

10

<210>11

<211>42

<212>DNA

<213> 智人

<400>11

actgggagca gctccaacat cggggcagggt tttgatgtgc ac 42

<210>12

<211>33

<212>DNA

<213> 智人

<400>12

gggggaaaca accttggaag taaaagtgtg cac 33

<210>13

<211>11

<212>PRT

<213> 智人

<400>13

Gly Gly Asn Asn Leu Gly Ser Lys Ser Val His

1

5

10

<210>14

<211>33

<212>DNA

<213> 智人

<400>14

tctggagata aattggggga taaatatgct tgc 33

<210>15

<211>11

<212>PRT

<213> 智人

<400>15

Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala Cys

1 5 10

<210>16

<211>33

<212>DNA

<213> 智人

<400>16

caaggagaca gcctcagaat cttttatgca aac 33

<210>17

<211>11

<212>PRT

<213> 智人

<400>17

Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ile Phe Tyr Ala Asn

1 5 10

<210>18

<211>33

<212>DNA

<213> 智人

<400>18

cgggcaaate agtacattag cacctattta aat 33

<210>19

<211>11

<212>PRT

<213> 智人

<400>19

Arg Ala Asn Gln Tyr Ile Ser Thr Tyr Leu Asn

1

5

10

<210>20

<211>51

<212>DNA

<213> 智人

<400>20

aagtccagcc agagtgtttt aaacagctcc aacaataaga actacttagc t 51

<210>21

<211>17

<212>PRT

<213> 智人

<400>21

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asn Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu

1

5

10

15

Ala

<210>22

<211>33

<212>DNA

<213> 智人

<400>22

cgggcgagtc aggggtattag tagctgggta gcc 33

<210>23

<211>11

<212>PRT

<213> 智人

<400>23

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1

5

10

<210>24

<211>48

<212>DNA

<213> 智人

<400>24

aggtctagtc aaagcctcgt ctacagtgat ggagacacct acttgaat 48

<210>25

<211>16

<212>PRT

<213> 智人

<400>25

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asp Thr Tyr Leu Asn

1

5

10

15

<210>26

<211>33

<212>DNA

<213> 智人

<400>26

cgggcgagtc agggctcttag cagctgggta gcc 33

<210>27

<211>11

<212>PRT

<213> 智人

<400>27

Arg Ala Ser Gln Gly Leu Ser Ser Trp Leu Ala

1

5

10

<210>28

<211>48

<212>DNA

<213> 智人

<400>28

aggtctagtc aaagcctcgt ctacagtgat ggaaacacct acttgaat 48

<210>29

<211>16

<212>PRT

<213> 智人

<400>29

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn

1

5

10

15

<210>30

<211>48

<212>DNA

<213> 智人

<400>30

aggtctagtc aaagcctcat atacagtgat ggaaacactt acttgaat 48

<210>31

<211>16

<212>PRT

<213> 智人

<400>31

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Ile Tyr Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn

1

5

10

15

<210>32

<211>48

<212>DNA

<213> 智人

<400>32

aggtctagtc aaagcctcgt atacagtgat ggaaacacct acttgaat 48

<210>33

<211>16

<212>PRT

<213> 智人

<400>33

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn

1

5

10

15

<210>34

<211>33

<212>DNA

<213> 智人

<400>34

cgggcgagtc agagtcttag cagctgggta gcc 33

<210>35

<211>11

<212>PRT

<213> 智人

<400>35

Arg Ala Ser Gln Ser Leu Ser Ser Trp Leu Ala

1

5

10

<210>36

<211>42

<212>DNA

<213> 智人

<400>36

ggcttgaact ctggctcagt ctctactagt tacttcccca gc 42

<210>37

<211>14

<212>PRT

<213> 智人

<400>37

Gly Leu Asn Ser Gly Ser Val Ser Thr Ser Tyr Phe Pro Ser

1

5

10

<210>38

<211>48

<212>DNA

<213> 智人

<400>38

aggctctagtc aaagcctcgt ctacagtgat ggagacacct acttgaat 48

<210>39

<211>16

<212>PRT

<213> 智人

<400>39

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asp Thr Tyr Leu Asn

1

5

10

15

<210>40

<211>42

<212>DNA

<213> 智人

<400>40

actgggagca gctccaacat tggggcgggt tatgtttgtac at 42

<210>41

<211>14

<212>PRT

<213> 智人

<400>41

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Val Val His
1 5 10

<210>42

<211>51

<212>DNA

<213> 智人

<400>42

aagtccagcc agagtgtttt atacaactcc aacaataaga actacttagc t 51

<210>43

<211>17

<212>PRT

<213> 智人

<400>43

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Asn Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15
Ala

<210>44

<211>33

<212>DNA

<213> 智人

<400>44

tctggtgata aattggggga taaatttgct ttc 33

<210>45

<211>11

<212>PRT

<213> 智人

<400>45

Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Phe Ala Phe
1 5 10

<210>46

<211>33

<212>DNA

<213> 智人

<400>46

caaggagaca gcctcagaag ctatcatgca agc 33

<210>47

<211>11

<212>PRT

<213> 智人

<400>47

Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr His Ala Ser

1 5 10

<210>48

<211>33

<212>DNA

<213> 智人

<400>48

tctggagata atttggggga taaatatatt tgc 33

<210>49

<211>11

<212>PRT

<213> 智人

<400>49

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Asp Lys Tyr Ile Cys

1 5 10

<210>50

<211>33

<212>DNA

<213> 智人

<400>50

tctggagata aattggggga aagctatgcttgc 33

<210>51

<211>11

<212>PRT

<213> 智人

<400>51

Ser Gly Asp Lys Leu Gly Glu Ser Tyr Ala Cys

1

5

10

<210>52

<211>21

<212>DNA

<213> 智人

<400>52

ggtaaaaact accggccctc a 21

<210>53

<211>7

<212>PRT

<213> 智人

<400>53

Gly Lys Asn Tyr Arg Pro Ser

1

5

<210>54

<211>21

<212>DNA

<213> 智人

<400>54

gataaaaaca accggccctc a 21

<210>55

<211>7

<212>PRT

<213> 智人

<400>55

Asp Lys Asn Asn Arg Pro Ser

1

5

<210>56

<211>21

<212>DNA

<213> 智人

<400>56

gataacaaca atcgccctc a 21

<210>57

<211>7

<212>PRT

<213> 智人

<400>57

Asp Asn Asn Asn Arg Pro Ser

1

5

<210>58

<211>21

<212>DNA

<213> 智人

<400>58

gataacaaca atcgccctc a 21

<210>59

<211>21

<212>DNA

<213> 智人

<400>59

gatgatagcg accggccctc a 21

<210>60

<211>7

<212>PRT

<213> 智人

<400>60

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser

1

5

<210>61

<211>21

<212>DNA

<213> 智人

<400>61

caagataaga agcggccctc a 21

<210>62

<211>7

<212>PRT

<213> 智人

<400>62

Gln Asp Lys Lys Arg Pro Ser

1

5

<210>63

<211>21

<212>DNA

<213> 智人

<400>63

caagataaca agcggccctc a 21

<210>64

<211>8

<212>PRT

<213> 智人

<400>64

Gln Lys Asn Lys Pro Arg Pro Ser

1 5

<210>65

<211>7

<212>PRT

<213> 智人

<400>65

Gln Asp Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

<210>66

<211>21

<212>DNA

<213> 智人

<400>66

ggtaaaaaca accggccctc a 21

<210>67

<211>7

<212>PRT

<213> 智人

<400>67

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser

1 5

<210>68

<211>21

<212>DNA

<213> 智人

<400>68

gctgcatcca gtttgcaaag t 21

<210>69

<211>7

<212>PRT

<213> 智人

<400>69

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1

5

<210>70

<211>21

<212>DNA

<213> 智人

<400>70

tggacatcca cccggaagg c 21

<210>71

<211>7

<212>PRT

<213> 智人

<400>71

Trp Thr Ser Thr Arg Glu Gly

1

5

<210>72

<211>21

<212>DNA

<213> 智人

<400>72

actgcatcca gtttgcaaag t 21

<210>73

<211>7

<212>PRT

<213> 智人

<400>73

Thr Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1

5

<210>74

<211>21

<212>DNA

<213> 智人

<400>74

aaggtttcta actgggactc t 21

<210>75

<211>7

<212>PRT

<213> 智人

<400>75

Lys Val Ser Asn Trp Asp Ser

1 5

<210>76

<211>21

<212>DNA

<213> 智人

<400>76

aacacatcca gtttgcaaag t 21

<210>77

<211>7

<212>PRT

<213> 智人

<400>77

Asn Thr Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210>78

<211>21

<212>DNA

<213> 智人

<400>78

actacatcca gtttgcaaag t 21

<210>79

<211>7

<212>PRT

<213> 智人

<400>79

Thr Thr Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210>80

<211>21

<212>DNA

<213> 智人

<400>80

aaggtttcctt actgggactc t 21

<210>81

<211>7

<212>PRT

<213> 智人

<400>81

Lys Val Ser Tyr Trp Asp Ser

1 5

<210>82

<211>21

<212>DNA

<213> 智人

<400>82

aatgcatcca gtttgcaaag t 21

<210>83

<211>7

<212>PRT

<213> 智人

<400>83

Asn Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1

5

<210>84

<211>21

<212>DNA

<213> 智人

<400>84

agcacaaca gtcgctcttc t 21

<210>85

<211>7

<212>PRT

<213> 智人

<400>85

Ser Thr Asn Ser Pro Ser Ser

1

5

<210>86

<211>7

<212>PRT

<213> 智人

<400>86

Asn Thr Ser Ser Lys Gln Ser

1

5

<210>87

<211>21

<212>DNA

<213> 智人

<400>87

ggtaacagca atcgccctc a 21

<210>88

<211>7

<212>PRT

<213> 智人

<400>88

Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210>89

<211>21

<212>DNA

<213> 智人

<400>89

tgggcttcta cccgggaatc c 21

<210>90

<211>7

<212>PRT

<213> 智人

<400>90

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210>91

<211>21

<212>DNA

<213> 智人

<400>91

caagatagca agcggccctc a 21

<210>92

<211>7

<212>PRT

<213> 智人

<400>92

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser
1 5

<210>93

<211>21

<212>DNA

<213> 智人

<400>93

ggtgaaaaca accggccctc a 21

<210>94

<211>7

<212>PRT

<213> 智人

<400>94

Gly Glu Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210>95

<211>21

<212>DNA

<213> 智人

<400>95

caagattaca agcggccctc a 21

<210>96

<211>7

<212>PRT

<213> 智人

<400>96

Gln Asp Tyr Lys Arg Pro Ser
1 5

<210>97

<211>35

<212>DNA

<213> 智人

<400>97

aactcccggg acagaagtgg taaccatctg gtggtt 35

<210>98

<211>11

<212>PRT

<213> 智人

<400>98

Asn Ser Arg Asp Arg Ser Gly Asn His Leu Val

1 5 10

<210>99

<211>37

<212>DNA

<213> 智人

<400>99

aactcccggg acagcagtga taaccatcta gtggtat 37

<210>100

<211>12

<212>PRT

<213> 智人

<400>100

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Asp Asn His Leu Val Val

1 5 10

<210>101

<211>40

<212>DNA

<213> 智人

<400>101

cagtcctatg acagcaacct g-ggttcg attgtggttt 40

<210>102

<211>13

<212>PRT

<213> 智人

<400>102

Gln Ser Tyr Asp Ser Asn Leu Ser Gly Ser Ile Val Val

1

5

10

<210>103

<211>40

<212>DNA

<213> 智人

<400>103

cagtcctatg acagcaacct gagtgggttcg attgtggtat 40

<210>104

<211>34

<212>DNA

<213> 智人

<400>104

caggtgtggg atagtagtag tgatcatgtg gtat 34

<210>105

<211>11

<212>PRT

<213> 智人

<400>105

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Val Val

1

5

10

<210>106

<211>28

<212>DNA

<213> 智人

<400>106

caggcgtggg acagcagcac tgtggtat 28

<210>107

<211>9

<212>PRT

<213> 智人

<400>107

Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Val Val

1

5

<210>108

<211>28

<212>DNA

<213> 智人

<400>108

caggcgtggg acagcaccac tgcgatat 28

<210>109

<211>9

<212>PRT

<213> 智人

<400>109

Gln Ala Trp Asp Ser Thr Thr Ala Ile

1

5

<210>110

<211>34

<212>DNA

<213> 智人

<400>110

aactcccggg acagcagtgg taaccatgtg gtat 34

<210>111

<211>11

<212>PRT

<213> 智人

<400>111

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Val Val

1

5

10

<210>112

<211>28

<212>DNA

<213> 智人

<400>112

cagcagagct acactacccc gatcacct 28

<210>113

<211>9

<212>PRT

<213> 智人

<400>113

Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Ile Thr

1

5

<210>114

<211>28

<212>DNA

<213> 智人

<400>114

cagcagtatt ttactactcc gtggacgt 28

<210>115

<211>9

<212>PRT

<213> 智人

<400>115

Gln Gln Tyr Phe Thr Thr Pro Trp Thr

1

5

<210>116

<211>28

<212>DNA

<213> 智人

<400>116

caacaggctg acagtttccc gctcactt 28

<210>117

<211>9

<212>PRT

<213> 智人

<400>117

Gln Gln Ala Asp Ser Phe Pro Leu Thr

1

5

<210>118

<211>28

<212>DNA

<213> 智人

<400>118

atgcaaggta cacactggcc tccggcct 28

<210>119

<211>9

<212>PRT

<213> 智人

<400>119

Met Gln Gly Thr His Trp Pro Pro Ala

1

5

<210>120

<211>28

<212>DNA

<213> 智人

<400>120

caacaggcta acagtttccc tctcactt 28

<210>121

<211>9

<212>PRT

<213> 智人

<400>121

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu Thr

1

5

<210>122

<211>27

<212>DNA

<213> 智人

<400>122

atgcaaggta cacactggcc tccggcc 27

<210>123

<211>28

<212>DNA

<213> 智人

<400>123

caacaggctg acagtttccc tctcactt 28

<210>124

<211>31

<212>DNA

<213> 智人

<400>124

gtgctgtata tgggtagagg catttgggtg t 31

<210>125

<211>10

<212>PRT

<213> 智人

<400>125

Val Leu Tyr Met Gly Arg Gly Ile Trp Val

1 5 10

<210>126

<211>37

<212>DNA

<213> 智人

<400>126

aaagcatggg ataacagcct gaatgctcaa ggggtat 37

<210>127

<211>12

<212>PRT

<213> 智人

<400>127

Lys Ala Trp Asp Asn Ser Leu Asn Ala Gln Gly Val

1 5 10

<210>128

<211>28

<212>DNA

<213> 智人

<400>128

cagcaatttt atggtcctcc tctcactt 28

<210>129

<211>9

<212>PRT

<213> 智人

<400>129

Gln Gln Phe Tyr Gly Pro Pro Leu Thr

1 5

<210>130

<211>30

<212>DNA

<213> 智人

<400>130

caggcgtggg acagcagcgc cgggggggta 30

<210>131

<211>10

<212>PRT

<213> 智人

<400>131

Gln Ala Trp Asp Ser Ser Ala Gly Gly Val

1 5 10

<210>132

<211>34

<212>DNA

<213> 智人

<400>132

aattatcggg acaacagtgg taaccatctggtgt 34

<210>133

<211>11

<212>PRT

<213> 智人

<400>133

Asn Tyr Arg Asp Asn Ser Gly Asn His Leu Val

1 5 10

<210>134

<211>28

<212>DNA

<213> 智人

<400>134

caggcgtggg acagaagtac tgtactat 28

<210>135

<211>9

<212>PRT

<213> 智人

<400>135

Gln Ala Trp Asp Arg Ser Thr Val Leu

1

5

<210>136

<211>15

<212>DNA

<213> 智人

<400>136

aactatggca tgcac 15

<210>137

<211>5

<212>PRT

<213> 智人

<400>137

Asn Tyr Gly Met His

1

5

<210>138

<211>15

<212>DNA

<213> 智人

<400>138

gattttacca tgcac 15

<210>139

<211>5

<212>PRT

<213> 智人

<400>139

Asp Phe Thr Met His

1 5

<210>140

<211>15

<212>DNA

<213> 智人

<400>140

gactactata tgtac 15

<210>141

<211>5

<212>PRT

<213> 智人

<400>141

Asp Tyr Tyr Met Tyr

1 5

<210>142

<211>15

<212>DNA

<213> 智人

<400>142

ggcgactata tgcac 15

<210>143

<211>5

<212>PRT

<213> 智人

<400>143

Gly Asp Tyr Met His

1 5

<210>144

<211>15

<212>DNA

<213> 智人

<400>144

acctatggca tgcac 15

<210>145

<211>5

<212>PRT

<213> 智人

<400>145

Thr Tyr Gly Met His

1 5

<210>146

<211>15

<212>DNA

<213> 智人

<400>146

agctatggca ttcac 15

<210>147

<211>5

<212>PRT

<213> 智人

<400>147

Ser Tyr Gly Ile His

1 5

<210>148

<211>21

<212>DNA

<213> 智人

<400>148

agtgggtggtt actactggag c 21

<210>149

<211>7

<212>PRT

<213> 智人

<400>149

Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser

1

5

<210>150

<211>15

<212>DNA

<213> 智人

<400>150

agctatggca tgcac 15

<210>151

<211>5

<212>PRT

<213> 智人

<400>151

Ser Tyr Gly Met His

1

5

<210>152

<211>15

<212>DNA

<213> 智人

<400>152

agttatggca tgcac 15

<210>153

<211>15

<212>DNA

<213> 智人

<400>153

agttatagca tgaac 15

<210>154

<211>5

<212>PRT

<213> 智人

<400>154

Ser Tyr Ser Met Asn

1 5

<210>155

<211>15

<212>DNA

<213> 智人

<400>155

agttatggca tgctc 15

<210>156

<211>5

<212>PRT

<213> 智人

<400>156

Ser Tyr Gly Met Leu

1 5

<210>157

<211>15

<212>DNA

<213> 智人

<400>157

agctatgcca tgagc 15

<210>158

<211>5

<212>PRT

<213> 智人

<400>158

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210>159

<211>15

<212>DNA

<213> 智人

<400>159

ggctatgtca tgact 15

<210>160

<211>5

<212>PRT

<213> 智人

<400>160

Gly Tyr Val Met Thr

1 5

<210>161

<211>15

<212>DNA

<213> 智人

<400>161

ggctactata tgcac 15

<210>162

<211>5

<212>PRT

<213> 智人

<400>162

Gly Tye Tyr Met His

1 5

<210>163

<211>5

<212>PRT

<213> 智人

<400>163

Asp Phe Thr Met His

1

5

<210>164

<211>51

<212>DNA

<213> 智人

<400>164

gttatatggt atgatggaag taataaatac tatgcagact ccgtgaaggg c 51

<210>165

<211>17

<212>PRT

<213> 智人

<400>165

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1

5

10

15

Gly

<210>166

<211>51

<212>DNA

<213> 智人

<400>166

cttattagtt gggatggtgg tagcacatac tatgcagact ctgtgaaggg c 51

<210>167

<211>17

<212>PRT

<213> 智人

<400>167

Leu Ile Ser Trp Asp Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210>168

<211>51

<212>DNA

<213> 智人

<400>168

tggatcaacc ctaacagtgg tggcacaac tatgtacaga agtttcaggg c 51

<210>169

<211>17

<212>PRT

<213> 智人

<400>169

Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Val Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210>170

<211>51

<212>DNA

<213> 智人

<400>170

tggatcaacc ctaacagtgg tggcacaac catgcacgga agtttcaggg c 51

<210>171

<211>17

<212>PRT

<213> 智人

<400>171

Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn His Ala Arg Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210>172

<211>51

<212>DNA

<213> 智人

<400>172

gttatatggt atgatggaag taataaacac tatgcagact ccgtgaaggg c 51

<210>173

<211>17

<212>PRT

<213> 智人

<400>173

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys His Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1

5

10

15

Gly

<210>174

<211>51

<212>DNA

<213> 智人

<400>174

gttatatcat atgatggaagttataaatac tatgcagact ccgtgaaggg c 51

<210>175

<211>17

<212>PRT

<213> 智人

<400>175

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1

5

10

15

Gly

<210>176

<211>48

<212>DNA

<213> 智人

<400>176

ttcatccatt acagtgggac cacctactac aaccgcgtccc tcaagagt 48

<210>177

<211>16

<212>PRT

<213> 智人

<400>177

Phe	Ile	His	Tyr	Ser	Gly	Thr	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys	Ser
1					5					10					15

<210>178

<211>51

<212>DNA

<213> 智人

<400>178

gttatatcat atgatggaag taataaatac tatgcagact ccgtgaaggg c 51

<210>179

<211>17

<212>PRT

<213> 智人

<400>179

Val	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ser	Asn	Tys	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys
1					5						10				15

Gly

<210>180

<211>51

<212>DNA

<213> 智人

<400>180

gttatatggt atgatggaag taatacatac tatgcagact ccgtgaaggg c 51

<210>181

<211>17

<212>PRT

<213> 智人

<400>181

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1

5

10

15

Gly

<210>182

<211>51

<212>DNA

<213> 智人

<400>182

gttatatggt atgatggaag tagtaaatac tatgcagact ccgtgaaggg c 51

<210>183

<211>17

<212>PRT

<213> 智人

<400>183

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Ser Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1

5

10

15

Gly

<210>184

<211>51

<212>DNA

<213> 智人

<400>184

tacattagtg gtcgtactag tagcgtatac tacgcagact ctgtgaaggg c 51

<210>185

<211>17

<212>PRT

<213> 智人

<400>185

Tyr Ile Ser Gly Arg Thr Ser Ser Val Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210>186

<211>51

<212>DNA

<213> 智人

<400>186

gttatatggg ttgatggaag taataaatac tatgcggact ccgtgaaggg c 51

<210>187

<211>17

<212>PRT

<213> 智人

<400>187

Val Ile Trp Phe Asp Gly Ser Asn Tys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210>188

<211>51

<212>DNA

<213> 智人

<400>188

gttttatggg ttgatggaag ttataaaaac tatgcagact ccgtgaaggg c 51

<210>189

<211>17

<212>PRT

<213> 智人

<400>189

Val Leu Trp Phe Asp Gly Ser Tyr Lys Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210>190

<211>51

<212>DNA

<213> 智人

<400>190

gcaattagtg gtagtggtgg aagtacacac tacgcagact ccgtgaaggg c 51

<210>191

<211>17

<212>PRT

<213> 智人

<400>191

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210>192

<211>51

<212>DNA

<213> 智人

<400>192

ggaattagtg gtagtggtgg tagcacatac tacgcagact ccgtgaaggg c 51

<210>193

<211>17

<212>PRT

<213> 智人

<400>193

Gly Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210>194

<211>51

<212>DNA

<213> 智人

<400>194

tggatcaacc ctaacaatgg tggcacaac tatggacaga agtttcaggg c 51

<210>195

<211>17

<212>PRT

<213> 智人

<400>195

Trp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Gly Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210>196

<211>51

<212>DNA

<213> 智人

<400>196

gttatatggt atgatggaag taataaatac tatgtagact ccgtgaaggg c 51

<210>197

<211>17

<212>PRT

<213> 智人

<400>197

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Tys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210>198

<211>51

<212>DNA

<213> 智人

<400>198

gctattagtc gtagtggtag taccacatac tacgcagact ccgtgaaggg c 51

<210>199

<211>17

<212>PRT

<213> 智人

<400>199

Ala Ile Ser Arg Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210>200

<211>51

<212>DNA

<213> 智人

<400>200

gttaaattggt atgaaggaag taataaatac tatggagact ccgtgaaggg c 51

<210>201

<211>51

<212>DNA

<213> 智人

<400>201

gctattagtt atagtggcgg tagcacatac tacgcaggct ccgtgaaggg c 51

<210>202

<211>17

<212>PRT

<213> 智人

<400>202

Ala Ile Ser Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Gly Ser Val Lys

1	5	10	15
---	---	----	----

Gly

<210>203

<211>36

<212>DNA

<213> 智人

<400>203

ctagtgggag ctaccaacta ctacggtatg gacgtc 36

<210>204

<211>12

<212>PRT

<213> 智人

<400>204

Leu Val Gly Ala Thr Asn Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1	5	10
---	---	----

<210>205

<211>30

<212>DNA

<213> 智人

<400>205

ccttactact acttctacgg tatggacgtc 30

<210>206

<211>10

<212>PRT

<213> 智人

<400>206

Pro Tyr Tyr Tyr Phe Tyr Gly Met Asp Val

1	5	10
---	---	----

<210>207

<211>36

<212>DNA

<213> 智人

<400>207

gatgggggta gcagtggctg gcccctcttt gcctac 36

<210>208

<211>12

<212>PRT

<213> 智人

<400>208

Asp Gly Gly Ser Ser Gly Trp Pro Leu Phe Ala Tyr

1 5 10

<210>209

<211>36

<212>DNA

<213> 智人

<400>209

gataggggta ccagtggctg gccactcttt gactat 36

<210>210

<211>12

<212>PRT

<213> 智人

<400>210

Asp Arg Gly Thr Ser Gly Trp Pro Leu Phe Asp Tyr

1 5 10

<210>211

<211>39

<212>DNA

<213> 智人

<400>211

gcccctcagt gggagctagt tcatgaagct tttgatatc 39

<210>212

<211>13

<212>PRT

<213> 智人

<400>212

Ala Pro Gln Trp Glu Leu Val His Glu Ala Phe Asp Ile

1

5

10

<210>213

<211>51

<212>DNA

<213> 智人

<400>213

ggggactcct ggaacgacag attaaactac tacttctacg atatggacgtc 51

<210>214

<211>17

<212>PRT

<213> 智人

<400>214

Gly Asp Ser Trp Asn Asp Arg Leu Asn Tyr Tyr Phe Tyr Asp Met Asp

1

5

10

15

Val

<210>215

<211>36

<212>DNA

<213> 智人

<400>215

gaagttggca gctcgtcggg taactggttc gacccc 36

<210>216

<211>12

<212>PRT

<213> 智人

<400>216

Glu Val Gly Ser Ser Ser Gly Asn Trp Phe Asp Pro

1

5

10

<210>217

<211>45

<212>DNA

<213> 智人

<400>217

gaggtccggg cgtatagcag tggctggtac gccgcctttg actac 45

<210>218

<211>15

<212>PRT

<213> 智人

<400>218

Glu Val Arg Ala Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Ala Ala Phe Asp Tyr

1

5

10

15

<210>219

<211>48

<212>DNA

<213> 智人

<400>219

gtaagaagtg ggagctacta cgaacagtat tactacggta tggacgtc 48

<210>220

<211>16

<212>PRT

<213> 智人

<400>220

Val Arg Ser Gly Ser Tyr Tyr Glu Gln Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1

5

10

15

<210>221

<211>36

<212>DNA

<213> 智人

<400>221

agtgggatct actacgacta ctacggtatg gacgtc 36

<210>222

<211>12

<212>PRT

<213> 智人

<400>222

Ser Gly Ile Tyr Tyr Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1

5

10

<210>223

<211>48

<212>DNA

<213> 智人

<400>223

ggggcagcca ctgctataga ttactactac tcctacggta tggacgtc 48

<210>224

<211>16

<212>PRT

<213> 智人

<400>224

Gly Ala Ala Thr Ala Ile Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Met Asp Val

1

5

10

15

<210>225

<211>48

<212>DNA

<213> 智人

<400>225

ggggggggta taccagtagc tgactactac tactacggta tggacgtc 48

<210>226

<211>16

<212>PRT

<213> 智人

<400>226

Gly Gly Gly Ile Pro Val Ala Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210>227

<211>48

<212>DNA

<213> 智人

<400>227

ggggggggta tagcagtggc tgactactac ttctacggta tggacgtc 48

<210>228

<211>16

<212>PRT

<213> 智人

<400>228

Gly Gly Gly Ile Ala Val Ala Asp Tyr Tyr Phe Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210>229

<211>48

<212>DNA

<213> 智人

<400>229

ggggggggta tagcagtggc tgactactac tactacggta tggacgtc 48

<210>230

<211>16

<212>PRT

<213> 智人

<400>230

Gly Gly Gly Ile Ala Val Ala Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1

5

10

15

<210>231

<211>30

<212>DNA

<213> 智人

<400>231

gatagtacaa ctatggccca ctttgactac 30

<210>232

<211>10

<212>PRT

<213> 智人

<400>232

Asp Ser Thr Thr Met Ala His Phe Asp Tyr

1

5

10

<210>233

<211>27

<212>DNA

<213> 智人

<400>233

gatctcaact ggggagcttt tgatatac 27

<210>234

<211>9

<212>PRT

<213> 智人

<400>234

Asp Leu Asn Trp Gly Ala Phe Asp Ile

1

5

<210>235

<211>36

<212>DNA

<213> 智人

<400>235

ggagacagct cgaactacta ctccggtatg gacgtc 36

<210>236

<211>12

<212>PRT

<213> 智人

<400>236

Gly Asp Ser Ser Asn Tyr Tyr Ser Gly Met Asp Val

1

5

10

<210>237

<211>30

<212>DNA

<213> 智人

<400>237

gggaactgga acgacgatgc ttttgatatc 30

<210>238

<211>10

<212>PRT

<213> 智人

<400>238

Gly Asn Trp Asn Asp Asp Ala Phe Asp Ile

1

5

10

<210>239

<211>48

<212>DNA

<213> 智人

<400>239

atgggggttta ctatggttcg gggagccctc tactacggta tggacgtc 48

<210>240

<211>16

<212>PRT

<213> 智人

<400>240

Met Gly Phe Thr Met Val Arg Gly Ala Leu Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210>241

<211>30

<212>DNA

<213> 智人

<400>241

ccgagatatt ttgactggtt attagcgac 30

<210>242

<211>10

<212>PRT

<213> 智人

<400>242

Arg Pro Tyr Phe Asp Trp Leu Leu Gly Asp

1 5 10

<210>243

<211>42

<212>DNA

<213> 智人

<400>243

ggcgcccacg actacggtga cttctactac ggtatggacg tc 42

<210>244

<211>39

<212>DNA

<213> 智人

<400>244

gatcgggagg gagegacttg gtactacggt atggacgtc 39

<210>245

<211>13

<212>PRT

<213> 智人

<400>245

Asp Arg Glu Gly Ala Thr Trp Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10

<210>246

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列说明 :合成共有序列

<220>

<221>MOD_RES

<222>(7)..(7)

<223>Val 或 Ile

<220>

<221>MOD_RES

<222>(12)..(12)

<223>Asn 或 Asp

<400>246

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Xaa Tyr Ser Asp Gly Xaa Thr Tyr Leu Asn

1 5 10 15

<210>247

<211>7

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列说明 :合成共有序列

<220>

<221>MOD_RES

<222>(4).. (4)

<223>Tyr 或 Asn

<400>247

Lys Val Ser Xaa Trp Asp Ser

1 5

<210>248

<211>9

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列说明 :合成共有序列 <400>248

Met Gln Gly Thr His Gln Pro Pro Ala

1 5

<210>249

<211>11

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列说明 :合成共有序列

sequence

<220>

<221>MOD_RES

<222>(5).. (5)

<223>Gly 或 Ser

<220>

<221>MOD_RES

<222>(6).. (6)

<223>Leu 或 Ile

<400>249

Arg Ala Ser Gln Xaa Xaa Ser Ser Trp Leu Ala

1

5

10

<210>250

<211>7

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列说明 :合成共有序列

sequence

<220>

<221>MOD_RES

<222>(1).. (1)

<223>Asn 或 Thr

<220>

<221>MOD_RES

<222>(2).. (2)

<223>Thr 或 Ala

<400>250

Xaa Xaa Ser Ser Leu Gln Ser

1

5

<210>251

<211>9

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列说明 :合成共有序列

sequence

<220>

<221>MOD_RES

<222>(4).. (4)

<223>Asn 或 Asp

<400>251

Gln Gln Ala Xaa Ser Phe Pro Leu Thr

1

5

<210>252

<211>7

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列说明 :合成共有序列
sequence

<220>

<221>MOD_RES

<222>(3).. (3)

<223>Lys 或 Asn

<400>252

Gln Asp Xaa Lys Arg Pro Ser

1

5

<210>253

<211>5

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列说明 :合成共有序列
sequence

<220>

<221>MOD_RES

<222>(1).. (1)

<223>Ser 或 Asn

<400>253

Xaa Tyr Gly Met His

1 5

<210>254

<211>17

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列说明 :合成共有序列

<220>

<221>MOD_RES

<222>(4)..(4)

<223>Tyr 或 Phe

<400>254

Val Ile Trp Xaa Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210>255

<211>16

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列说明 :合成共有序列

<220>

<221>MOD_RES

<222>(5)..(5)

<223>Pro 或 Ala

<220>

<221>MOD_RES

<222>(11).. (11)

<223>Tyr 或 Phe

<400>255

Gly Gly Gly Ile Xaa Val Ala Asp Tyr Tyr Xaa Tyr Gly Met Asp Val

1

5

10

15

<210>256

<211>17

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列说明 :合成共有序列

<220>

<221>MOD_RES

<222>(8).. (8)

<223>Tyr 或 Asn

<400>256

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Xaa Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1

5

10

15

Gly

<210>257

<211>5

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列说明 :合成共有序列

<220>

<221>MOD_RES

<222>(1).. (1)

<223>Asp 或 Gly

<220>

<221>MOD_RES

<222>(2).. (2)

<223>Tyr 或 Asp

<220>

<221>MOD_RES

<222>(5).. (5)

<223>Tyr 或 His

<400>257

Xaa Xaa Tyr Met Xaa

1

5

<210>258

<211>17

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列说明 :合成共有序列

sequence

<220>

<221>MOD_RES

<222>(11).. (11)

<223>Tyr 或 His

<220>

<221>MOD_RES

<222>(12).. (12)

<223>Val 或 Ala

<220>

<221>MOD_RES

<222>(13).. (13)

<223>Gln 或 Arg

<400>258

Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Xaa Xaa Xaa Lys Phe Gln

1	5	10	15
---	---	----	----

Gly

<210>259

<211>12

<212>PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列说明 :合成共有序列
sequence

<220>

<221>MOD_RES

<222>(2).. (2)

<223>Gly 或 Arg

<220>

<221>MOD_RES

<222>(4).. (4)

<223>Ser 或 Thr

<220>

<221>MOD_RES

<222>(11).. (11)

<223>Ala 或 Asp

<400>259

Asp Xaa Gly Xaa Ser Gly Trp Pro Leu Phe Xaa Tyr

1	5	10
---	---	----

<210>260

<211>363

<212>DNA

<213> 智人

<400>260

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

```

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtat attactgtgc gagtctagt 300
ggagctacca actactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggc caccgtctcc 360
tca 363

```

<210>261

<211>121

<212>PRT

<213> 智人

<400>261

```

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1          5          10          15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
          20          25          30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
          35          40          45
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
          50          55          60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65          70          75
80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85          90          95
Ala Ser Leu Val GlyAla ThrAsn Tyr Tyr Gly MetAsp Val Trp Gly
          100          105          110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
          115          120

```

<210>262

<211>326

<212>DNA

<213> 智人

<400>262

```

tcttctgagc tgactcagga ccctgctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcaggatc 60
acatgccaaag gagacagcct cagaagctat tatgcaagct ggtaccagca gaagccagga 120

```

caggccccctg tacttgatcat ctctggtaaa aactaccggc cctcagggat cccagaccga 180
 ttctctggct ccagctcagg aaacacagct tccttgacca tcaactggggc tcaggcggaa 240
 gatgaggctg actactactg taactccccg gacagaagtg gtaaccatct ggtgttttcg 300
 gcggagggac caagctgacc gtccta 326

<210>263

<211>108

<212>PRT

<213> 智人

<400>263

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
 1 5 10 15
 Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
 20 25 30
 Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Ser
 35 40 45
 Gly Lys Asn Tyr Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
 65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Arg Ser Gly Asn His
 85 90 95
 Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210>264

<211>360

<212>DNA

<213> 智人

<400>264

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggagtc gtggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattttacca tgcactgggt ccgtcaagct 120
 ccggggaagg gtctggagtg ggtctctctt attagtggg atgggtggtag cacatactat 180
 gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acagcaaaaa ctccctgtat 240
 atgcaaatga acagtctgag aactgaggac agcgccttgt attactgtgc aagaggtcct 300
 tactactact tctacggtat ggacgtctgg ggccaaggga ccacgggtcac cgtctcctca 360

<210>265

<211>120

<212>PRT

<213> 智人

<400>265

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Phe
 20 25 30
 Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Leu Ile Ser Trp Asp Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Ser Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Pro Tyr Tyr Tyr Phe Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210>266

<211>328

<212>DNA

<213> 智人

<400>266

tcttctgagc tgactcagga ccctgctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcaggatc 60
 acatgccaaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca gaagccagga 120
 caggccccta tacttgtcat ctctgataaa aacaaccggc cctcagggat cccagaccga 180
 ttctctggct ccagctcagg aaacacagct tccttgacca tcaactggggc tcaggcggaa 240
 gatgaggetg actattactg taactcccgg gacagcagtg ataaccatct agtgggtattt 300
 cggcggaggg accaagctga ccgtccta 328

<210>267

<211>109

<212>PRT

<213> 智人

<400>267

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
 1 5 10 15
 Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala
 20 25 30
 Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Ser
 35 40 45
 Asp Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
 65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Asp Asn His
 85 90 95
 Leu Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210>268

<211>363

<212>DNA

<213> 智人

<400>268

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggata caccttcacc gactactata tgtactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcctgagtg gatgggatgg atcaacccta acagtgggtg cacaaactat 180
 gtacagaagt ttcagggcag ggtcacatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
 atggagctga gcaggatgag atccgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300
 ggtagcagtg gctggcccct ctttgcctac tggggcctgg gaaccctggt caccgtctcc 360
 tca 363

<210>269

<211>121

<212>PRT

<213> 智人

<400>269

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Pro Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Val Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Met Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Gly Gly Ser Ser Gly Trp Pro Leu Phe Ala Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Leu Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210>270

<211>340

<212>DNA

<213> 智人

<400>270

cagtctgtgc tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60
 tcctgcactg ggagcagctc caacatcgagg gcaggttttg atgtacactg gtaccagcag 120
 cttccaggaa cagcccccaa actcctcatt tatgataaca acaatcggcc ctcaggggtc 180
 cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acctcagcct ccctggccat cactgggctc 240
 caggctgagg atgaggctga ttattactgc cagtcctatg acagcaacct gagggttcg 300
 attgtggttt ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 340

<210>271

<211>113

<212>PRT

<213> 智人

<400>271

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
 20 25 30
 Phe Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
 65 70 75 80
 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Asn
 85 90 95
 Leu Ser Gly Ser Ile Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
 100 105 110
 Leu

<210>272

<211>363

<212>DNA

<213> 智人

<400>272

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggata catcttcacc ggcgactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggctggagtg gatgggatgg atcaacccta acagtgggtg cacaaacat 180
 gcacggaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
 atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgt gagagatagg 300
 ggtaccagtg gctggccact ctttgactat tggggccagg gaacactggt caccgtctcc 360
 tca 363

<210>273

<211>121

<212>PRT

<213> 智人

<400>273

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Asp
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn His Ala Arg Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65	70	75	80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
	85	90	95
Val Arg Asp Arg Gly Thr Ser Gly Trp Pro Leu Phe Asp Tyr Trp Gly			
	100	105	110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
	115	120	

<210>274

<211>340

<212>DNA

<213> 智人

<400>274

```

cagtctgtgc tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60
tcctgcactg ggagcagctc caacatcgagg gcaggttttg atgtgcactg gtaccagctg 120
cttccaggaa cagcccccaa actcctcacc tttgataaca acaatcgccc ctcaggggtc 180
cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acctcagcct ccctggccat cactgggctc 240
caggctgagg atgaggctga ttattactgc cagtcctatg acagcaacct gagtgggttcg 300
attgtggtat ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 340

```

<210>275

<211>113

<212>PRT

<213> 智人

<400>275

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln			
1	5	10	15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly			
	20	25	30
Phe Asp Val His Trp Tyr Gln Leu Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu			
	35	40	45
Leu Ile Phe Asp Asn Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe			
	50	55	60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu			
65	70	75	80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Asn			
	85	90	95

Leu Ser Gly Ser Ile Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
 100 105 110

Leu

<210>276

<211>378

<212>DNA

<213> 智人

<400>276

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cattttcagt agctatggca ttcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtta taaatactat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaggggac 300
 tcctggaacg acagattaaa ctactacttc tacgatatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
 acggtcaccg tctcctca 378

<210>277

<211>126

<212>PRT

<213> 智人

<400>277

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75
 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Asp Ser Trp Asn Asp Arg Leu Asn Tyr Tyr Phe Tyr Asp
 100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210>278

<211>319

<212>DNA

<213> 智人

<400>278

tcctatgagc tgactcaggc accctcagtg tccgtgtccc caggacagac agccagcatc 60
 acctgctctg gagataaatt gggggataaa tatgcttgct ggtatcagca gaagccaggc 120
 cagtcccctg tgctggtcat ctatcaagat aagaagcggc cctcagggat ccctgagcga 180
 ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actctgacca tcagcgggac ccaggctatg 240
 gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg gacagcagca ctgtggtatt tcggcggagg 300
 gaccaagctg accgtccta 319

<210>279

<211>106

<212>PRT

<213> 智人

<400>279

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Ala Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala
 20 25 30
 Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
 35 40 45
 Gln Asp Lys Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
 65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Val Val
 85 90 95
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210>280

<211>366

<212>DNA

<213> 智人

<400>280

```

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgggtt actactggag ctggatccgc 120
cagcaccagc ggaagggcct ggagtggatt gggttcatcc attacagtgg gaccacctac 180
tacaaccctg ccctcaagag tegacttacc ctatcagtag acacgtctaa gagccagttc 240
tcctgaagc tgaactctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagaa 300
gttggcagct cgtcgggtaa ctggttcgac ccctggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctca

```

<210>281

<211>122

<212>PRT

<213> 智人

<400>281

```

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1           5           10           15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
          20           25           30
Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
          35           40           45
Trp Ile Gly Phe Ile His Tyr Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
          50           55           60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Leu Ser Val Asp Thr Ser Lys Ser Gln Phe
65           70           75           80
Ser Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
          85           90           95
Cys Ala Arg Glu Val Gly Ser Ser Ser Gly Asn Trp Phe Asp Pro Trp
          100          105          110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
          115          120

```

<210>282

<211>319

<212>DNA

<213> 智人

<400>282

```

tcctatgagc tgactcagcc accctcagtg tccgtgtccc caggacagac agccagcatc 60
acctgtctctg gagataaatt gggggataaa tatgtttgct ggtatcagca gaagccaggc 120
cagtcacctg tgggtggcat ctatcaagat aacaagcggc cctcagggatccctgagcga 180
ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actttgacca tcagcgggac ccaggctatg 240
gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg gacagcacca ctgcgatatt tcggcggagg 300
gaccaagctg accgtccta 319

```

<210>283

<211>106

<212>PRT

<213> 智人

<400>283

```

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1          5          10          15
Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala
          20          25          30
Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Val Val Ile Tyr
          35          40          45
Gln Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
          50          55          60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
65          70          75          80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Thr Thr Ala Ile
          85          90          95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
          100          105

```

<210>284

<211>378

<212>DNA

<213> 智人

<400>284

```

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca ttacttgggt ccgccagget 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

```

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatac acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaggggac 300
 tcctggaacg acagattaaa ctactacttc tacgatatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
 acggtcaccg tctctca 378

<210>285

<211>126

<212>PRT

<213> 智人

<400>285

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Asp Ser Trp Asn Asp Arg Leu Asn Tyr Tyr Phe Tyr Asp
 100 105 110
 Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210>286

<211>319

<212>DNA

<213> 智人

<400>286

tcctatgagc tgactcagcc accctcagtg tccgtgtccc caggacagac agccagcatc 60
 acctgctctg gagataaatt gggggataaa tatgcttgct ggtatcagca gaagccaggc 120
 cagtccccctg tactgggtcat ctatcaagat aacaagcggc cctcagggat ccctgagcga 180
 ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actttgacca tcagcgggac ccaggetatg 240
 gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg gacagcagca ctgtggtatt tcggcggagg 300

319

〈213〉 智人

100 105

〈213〉 智人

 $\langle 211 \rangle 124$

<400>291

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
 1 5 10 15
 Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ile Phe Tyr Ala
 20 25 30
 Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Val Val Phe Tyr
 35 40 45
 Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Ala Ala Gln Ala Glu
 65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His
 85 90 95
 Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Thr Leu Thr Val Leu
 100 105

<210>292

<211>375

<212>DNA

<213> 智人

<400>292

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggagggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcaa cgtctggatt caccttcagt agttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtag taaatactat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagtaaga 300
 agtgggagct actacgaaca gtattactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
 gtcgccgtct cctca 375

<210>293

<211>125

<212>PRT

<213> 智人

<400>293

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Ser Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Val Arg Ser Gly Ser Tyr Tyr Glu Gln Tyr Tyr Tyr Gly Met
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Ala Val Ser Ser
 115 120 125

<210>294

<211>322

<212>DNA

<213> 智人

<400>294

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaaata gtacattagc acctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaaggtcct gatttatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtggatt tgagacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
 gaagattttg caacttacta ctgtcagcag agctacacta ccccgatcac ctttcggcca 300
 agggacacga ctggagatta aa 322

<210>295

<211>107

<212>PRT

<213> 智人

<400>295

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Asn Gln Tyr Ile Ser Thr Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50	55	60
Ser Gly Phe Glu Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
65	70	75
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Ile		
85	90	95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys		
100	105	

<210>296

<211>363

<212>DNA

<213> 智人

<400>296

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agttatagca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtggtc gtactagtag cgtatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcacatga acagcctgag agacgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaagtggg 300
atctactacg actactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360
tca 363

```

<210>297

<211>121

<212>PRT

<213> 智人

<400>297

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
1	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	
20	30
Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
35	45
Ser Tyr Ile Ser Gly Arg Thr Ser Ser Val Tyr Tyr Ala Asp Ser Val	
50	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr	
65	80
Leu His Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	

	85		90		95
Ala Arg Ser Gly Ile Tyr Tyr Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly					
	100		105		110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser					
	115		120		

<210>298

<211>340

<212>DNA

<213> 智人

<400>298

```

gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccccc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta aacagctcca acaataagaa ctacttagct 120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca ttacttgac atccaccgg 180
gaaggcgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagta ttttactact 300
ccgtggacgt ttcggccaag ggaccaaggt ggagatcaaa 340

```

<210>299

<211>113

<212>PRT

<213> 智人

<400>299

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly					
1	5		10		15
Glu Arg Ala Pro Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asn Ser					
	20		25		30
Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln					
	35		40		45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Thr Ser Thr Arg Glu Gly Gly Val					
	50		55		60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr					
65	70		75		80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln					
	85		90		95
Tyr Phe Thr Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile					
	100		105		110

Lys

<210>300

<211>375

<212>DNA

<213> 智人

<400>300

```

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaggggca 300
gccactgcta tagattacta ctactcctac ggtatggacg tctggggcct agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca      375

```

<210>301

<211>125

<212>PRT

<213> 智人

<400>301

```

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1           5           10           15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
          20           25           30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
          35           40           45
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
          50           55           60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65           70           75           80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85           90           95
Ala Arg Gly Ala Ala Thr Ala Ile Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Met
          100          105          110
Asp Val Trp Gly Leu Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
          115          120          125

```


<400>304

```

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggg 300
ggtataccag tagctgacta ctactactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcacctct cctca 375

```

<210>305

<211>125

<212>PRT

<213> 智人

<400>305

```

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1           5           10           15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
           20           25           30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
           35           40           45
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
           50           55           60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65           70           75           80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
           85           90           95
Ala Arg Gly Gly Gly Ile Pro Val Ala Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
           100          105          110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
           115          120          125

```

<210>306

<211>337

<212>DNA

<213> 智人

<400>306

```

gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60

```

atctcctgca ggtctagtca aagcctcgtc tacagtgatg gagacaccta cttgaattgg 120
 ttccagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taactgggac 180
 tctgggggtcc catacagatt cageggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgcaaadc 240
 agcagggtgg aggctgagga tgttgggatt tactactgca tgcaaggtag acactggcct 300
 ccggcctttc ggccaaggga cagactgga gattaaa 337

<210>307

<211>112

<212>PRT

<213> 智人

<400>307

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
 20 25 30
 Asp Gly Asp Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Trp Asp Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Tyr Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Gln Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
 85 90 95
 Thr His Trp Pro Pro Ala Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210>308

<211>322

<212>DNA

<213> 智人

<400>308

gacarcaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtca gggctttagc agctggtag cctggtagc gcagaaacca 120
 gggaaagccc ccaagctcct gatgtataac acatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcagtctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caagttacta ttgtcaacag gctaacagtt tccctctcac ttttcggcgg 300
 agggaccaag gtggagatca aa 322

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaagtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt ccccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg gactggaatg ggtggcagtt atatggtttg atggaagtaa taaatactat 180

gcggactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atcccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggg 300
 ggtatagcag tggtgacta ctactttctac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
 gtcaccgtct cctca 375

<210>314

<211>125

<212>PRT

<213> 智人

<400>314

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Lys
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Pro Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Trp Phe Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Pro Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gly Gly Ile Ala Val Ala Asp Tyr Tyr Phe Tyr Gly Met
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210>315

<211>337

<212>DNA

<213> 智人

<400>315

gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca aagcctcata tacagtgatg gaaacactta cttgaattgg 120
 tttcaacaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taactgggac 180
 tctgggggtcc cagacagatt cageggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
 agcagggtgg aggctgagga tgttgggatt tattactgca tgcaaggtag acactggcct 300

ccggcctttc ggccaaggga cacgactgga gattaaa 337

<210>316

<211>112

<212>PRT

<213> 智人

<400>316

Asp	Val	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Leu	Gly	
1				5					10						15	
Gln	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Ile	Tyr	Ser	
			20					25							30	
Asp	Gly	Asn	Thr	Tyr	Leu	Asn	Trp	Phe	Gln	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Ser	
		35						40						45		
Pro	Arg	Arg	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Trp	Asp	Ser	Gly	Val	Pro	
	50						55					60				
Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile	
65				70				75						80		
Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Ile	Tyr	Tyr	Cys	Met	Gln	Gly	
			85					90						95		
Thr	His	Trp	Pro	Pro	Ala	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys	
			100					105						110		

<210>317

<211>322

<212>DNA

<213> 智人

<400>317

gacatccaga	tgacccagtc	tccatcttcc	gtgtctgcat	ctgtaggaga	cagagtcacc	60
attacttgct	gggcgagtca	gggtattagc	agctggttag	cctggtatca	gcagaaacca	120
gggaaagccc	ctaaggtcct	gacctatact	acatccagtt	tgcaaagtgg	ggccccatca	180
aggttcagcg	gcagtggatc	tgggacagat	ttcactctca	ccatcagcag	cctgcagcct	240
gaagattttg	ctacttactt	ttgtcaacag	gctgacagtt	tcctctctac	ttttcggcgg	300
ggggaccaag	gtggagatca	aa				322

<210>318

<211>107

<212>PRT

<213> 智人

<400>318

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Val	Ser	Ala	Ser	Val	Gly				
1				5						10						15			
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Gly	Ile	Ser	Ser	Trp				
			20					25							30				
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Val	Leu	Thr				
		35						40						45					
Tyr	Thr	Thr	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly				
	50					55							60						
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro				
65					70					75					80				
Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Ala	Asp	Ser	Phe	Pro	Leu				
				85						90					95				
Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys									
			100					105											

<210>319

<211>375

<212>DNA

<213> 智人

<400>319

caggtgcaac	tggtggagtc	tgggggaggc	gtgggccagc	ctgggaggtc	cctgagactc	60
tcctgtgcag	cgtctggatt	caccttcagt	aactatggca	tgcaactgggt	ccgccaggct	120
ccaggcaagg	ggctggagtg	ggtggcagtt	atatggtatg	atggaagtaa	taaatactat	180
gcagactccg	tgaagggccg	attcaccatc	tccagagaca	attccaagaa	cacgctgtat	240
ctgcaaatga	acagcctgag	agccgaggac	acggctgtgt	attactgtgc	gagagggggg	300
ggtatagcag	tggttgacta	ctactactac	ggtatggacg	tctggggcca	agggaccacg	360
gtcaccgtct	cctca					375

<210>320

<211>125

<212>PRT

<213> 智人

<400>320

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1	5	10	15
Ser Leu Art Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr			
20	25	30	
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
35	40	45	
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val			
50	55	60	
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr			
65	70	75	80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Ala Arg Gly Gly Gly Ile Ala Val Ala Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met			
100	105	110	
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser			
115	120	125	

<210>321

<211>337

<212>DNA

<213> 智人

<400>321

gatgtttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc ttactgggac 180
tctgggggtcc cagacagatt cagcggcagt ggggtcaagca ctgatttcac actgaaaatc 240
agtaggggtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaaggtag acactggcct 300
ccggcctttc ggccaaggga cagactgga gattaaa 337

<210>322

<211>112

<212>PRT

<213> 智人

<400>322

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser	
35	40
Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Tyr Trp Asp Ser Gly Val Pro	
50	55
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Ser Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile	
65	70
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly	
85	90
Thr His Trp Pro Pro Ala Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys	
100	105
	110

<210>323

<211>322

<212>DNA

<213> 智人

<400>323

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgtc gggcgagtca gagtcttagc agctggtag cctggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaaactcct gctccataat gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct	240
gaagattttg taaattacta ttgtcaacag gctaacagtt tccctctcac ttttcggcgg	300
agggaccagg gtggagatca aa	322

<210>324

<211>107

<212>PRT

<213> 智人

<400>324

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly	
1	15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Ser Ser Trp	
20	30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Leu	
35	45
His Asn Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
50	60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	

65	70	75	80
Glu Asp Phe Val Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu			
	85	90	95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys			
100	105		

<210>325

<211>357

<212>DNA

<213> 智人

<400>325

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctaagactc	60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttaagt agttatggca tgctctgggt ccgccaggct	120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt ttatggtttg atggaagtta taaaaactat	180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
ctgcaaatga acagcctgcg agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatagt	300
acaactatgg cccactttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca	357

<210>326

<211>119

<212>PRT

<213> 智人

<400>326

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg			
1	5	10	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr			
	20	25	30
Gly Met Leu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
	35	40	45
Ala Val Leu Trp Phe Asp Gly Ser Tyr Lys Asn Tyr Ala Asp Ser Val			
50	55	60	
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr			
65	70	75	80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
	85	90	95
Ala Arg Asp Ser Thr Thr Met Ala His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly			
100	105	110	

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210>327

<211>331

<212>DNA

<213> 智人

<400>327

```
cagactgtgg tgaccagga gccatcggtc tcagtgtccc ctggaggac agtcacactc 60
acttgtggct tgaactctgg ctcagtctct actagttact tccccagctg gtaccagcag 120
accccaggcc aggcctccacg cacgctcacc tacagcacaac acagtcgctc ttctggggtc 180
cctgatcgct tctctggctc cacccttggg aacaaagctg ccctcaccat cacggggggc 240
caggcagatg atgaatctga ttattactgt gtgctgtata tgggtagagg catttgggtg 300
tttcggcgga gggaccaagc tgaccgtcct a 331
```

<210>328

<211>110

<212>PRT

<213> 智人

<400>328

```
Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly
1          5          10          15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Leu Asn Ser Gly Ser Val Ser Thr Ser
          20          25          30
Tyr Phe Pro Ser Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Thr
          35          40          45
Leu Ile Tyr Ser Thr Asn Ser Arg Ser Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
          50          55          60
Ser Gly Ser Ile Leu Gly Asn Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala
65          70          75          80
Gln Ala Asp Asp Glu Ser Asp Tyr Tyr Cys Val Leu Tyr Met Gly Arg
          85          90          95
Gly Ile Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
          100          105          110
```

<210>329

<211>337

<212>DNA

<213> 智人

<400>329

```

gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtc aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc ttactgggac 180
tctgggggtcc cagacagatt cageggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agtaggggtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaaggta acactggcct 300
ccggcctttc ggccaaggga cagactgga gatcaaa 337

```

<210>330

<211>112

<212>PRT

<213> 智人

<400>330

```

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1           5           10           15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
           20           25           30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
           35           40           45
Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Tyr Trp Asp Ser Gly Val Pro
           50           55           60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65           70           75           80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
           85           90           95
Thr His Trp Pro Pro Ala Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
           100          105          110

```

<210>331

<211>322

<212>DNA

<213> 智人

<400>331

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc agtcttagc agctggtag cctggatatca gcagaaacca 120

```

```

gggaaagccc ctaaactcct gctctataat gcatccagtt tgcaaagtgg ggccccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg taacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tccctctcac ttttcggcgg 300
agggaccagg gtggagatca aa 322

```

<210>332

<211>107

<212>PRT

<213> 智人

<400>332

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1           5           10           15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Ser Ser Trp
           20           25           30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Leu
           35           40           45
Tyr Asn Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Ala Pro Ser Arg Phe Ser Gly
           50           55           60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65           70           75           80
Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu
           85           90           95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
           100          105

```

<210>333

<211>322

<212>DNA

<213> 智人

<400>333

```

gacatccaga tgaccagtc cccatcttcc ttgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggctcttagc agctggtttag cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ccaagctcct gatgtataac acatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcagtctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caagttacta ttgtcaacag gctaacagtt tccctctcac ttttcggcgg 300
agggaccaag gtggagatca aa 322

```

<212>DNA

<213> 智人

<400>336

```
cagtctgtgc tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60
tcctgcactg ggagcagctc caacattggg gcgggttatg ttgtacattg gtaccagcag 120
cttccaggaa cageccccc aaactctcactc tatggtaaca gcaatcggcc ctcaggggtc 180
cctgaccaat tctctggctc caagtctggc acctcagcct ccctggccat cactggactc 240
cagtctgagg atgaggctga ttattactgc aaagcatggg ataacagcct gaatgctcaa 300
gggggtatttc ggcggaggga ccaagctgac cgtccta 337
```

<210>337

<211>112

<212>PRT

<213> 智人

<400>337

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1          5          10          15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
          20          25          30
Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
          35          40          45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Gln Phe
          50          55          60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65          70          75          80
Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Lys Ala Trp Asp Asn Ser
          85          90          95
Leu Asn Ala Gln Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
          100          105          110
```

<210>338

<211>363

<212>DNA

<213> 智人

<400>338

```
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggcacagc cgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag gctctggatt ctcccttaga ggctatgtca tgacttgggt ccgccagct 120
ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagga attagtggta gtggtggtag cacatactac 180
```

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtgt 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaggagac 300
 agctcgaact actactccgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggg catcgtctcc 360
 tca 363

<210>339

<211>121

<212>PRT

<213> 智人

<400>339

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ala Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Ser Phe Arg Gly Tyr
 20 25 30
 Val Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Cys
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Gly Asp Ser Ser Asn Tyr Tyr Ser Gly Met Asp Val Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Thr Val Ile Val Ser Ser
 115 120

<210>340

<211>340

<212>DNA

<213> 智人

<400>340

gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
 atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacaactcca acaataagaa ctacttagct 120
 tggtagcagg agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc ttctaccggg 180
 gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
 atcagcagcc tgcaggctga ggatgtggca atttattact gtcagcaatt ttatggctct 300
 cctctcactt ttcggcggag ggaccaaggt ggaaatcaaa 340

<400>343

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Gly Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Asn Trp Asn Asp Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115

<210>344

<211>322

<212>DNA

<213> 智人

<400>344

tcctatgagc tgactcagtc accctcagtg tccgtgtccc caggacagac agccagcatc 60
 acctgttctg gtgataaatt gggggataaa tttgctttct ggtatcagca gaagccaggc 120
 cagtcccctg tgctgggtcat ctatcaagat agcaagcggc cctcagggat ccctgagcga 180
 ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actctgacca tcagcgggac ccaggctatg 240
 gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg gacagcagcg ccgggggggt atttcggcgg 300
 agggaccaag ttgaccgtcc ta 322

<210>345

<211>107

<212>PRT

<213> 智人

<400>345

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15

179

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val	
50	55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
65	70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
85	90 95
Ala Arg Met Gly Phe Thr Met Val Arg Gly Ala Leu Tyr Tyr Gly Met	
100	105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser	
115	120 125

<210>348

<211>325

<212>DNA

<213> 智人

<400>348

tcttctgagc tgactcagga ccctgctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcaggatc	60
acatgcccaag gagacagcct cagaagctat catgcaagct ggtaccagca gaagccagga	120
caggccccctg tacttgtcat ctatggtgaa aacaaccggc cctcagggat ccagaccga	180
ttctctgact ccagttcagg aaacacagct tccttgacca tcaactggggc tcaggcggaa	240
gatgaggctg actattattg taattatcgg gacaacagtg gtaaccatct ggtgtttcgg	300
cggagggacc aagctgaccg tccta	325

<210>349

<211>108

<212>PRT

<213> 智人

<400>349

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln	
1	5 10 15
Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr His Ala	
20	25 30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr	
35	40 45
Gly Glu Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Asp Ser	
50	55 60
Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu	

65	70	75	80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Tyr Arg Asp Asn Ser Gly Asn His			
	85	90	95
Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu			
100	105		

<210>350

<211>357

<212>DNA

<213> 智人

<400>350

```

gaggtgcagc tgttggaaac tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtcgta gtggtagtag cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgt ggaaccgaga 300
tatattgact ggattattagg cgactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

```

<210>351

<211>119

<212>PRT

<213> 智人

<400>351

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
1	5	10	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr			
	20	25	30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
	35	40	45
Ser Ala Ile Ser Arg Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val			
	50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr			
65	70	75	80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
	85	90	95
Val Glu Pro Arg Tyr Phe Asp Trp Leu Leu Gly Asp Trp Gly Gln Gly			
100	105	110	

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210>352

<211>369

<212>DNA

<213> 智人

<400>352

```
caggtgcagc tgggtggagtc ggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt aaatggtatg aaggaagtaa taaatactat 180
ggagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ttgcaaatga acagtctgag aggcgaggat acggctgtgt attactgtgc gagaggcgcc 300
cacgactacg gtgacttcta ctacggtatg gacgtctggg gcccaaggac cacggtcacc 360
gtctcctca 369
```

<210>353

<211>123

<212>PRT

<213> 智人

<400>353

```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1          5          10          15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
          20          25          30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
          35          40          45
Ala Val Lys Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Gly Asp Ser Val
          50          55          60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65          70          75          80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Gly Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85          90          95
Ala Arg Gly Ala His Asp Tyr Gly Asp Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val
          100          105          110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
          115          120
```

182

<400>356

```

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc      60
tcctgtgcag cctctggatt caccttttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct      120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagttata gtggcggtag cacatactac      180
gcaggctccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat      240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcgg      300
gagggagcga cttggtacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc      360
tcctca

```

<210>357

<211>122

<212>PRT

<213> 智人

<400>357

```

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1              5              10              15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
              20              25              30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
              35              40              45
Ser Ala Ile Ser Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Gly Ser Val
              50              55              60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65              70              75              80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
              85              90              95
Ala Lys Asp Arg Glu Gly Ala Thr Trp Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
              100             105             110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
              115             120

```

<210>358

<211>319

<212>DNA

<213> 智人

<400>358

```

tcctatgaac tgactcagcc accctcagtg tccgtgtccc caggacagac agccagcatc      60
acctgctctg gagataaatt gggggaaagc tatgcttgct ggtatcagca gaagccaggc      120

```

cagtcacctg tactggatcat ctatcaagat tacaagcggc cctcagggat ccctgagcgc 180
 ttctctgget ccaactctgg gaacacagcc actctgacca tcagcgggac ccaggctatg 240
 gatgaggetg actattactg tcaggcgtgg gacagaagta ctgtactatt tcggcggagg 300
 gaccaagctg accgtecta 319

<210>359

<211>106

<212>PRT

<213> 智人

<400>359

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Glu Ser Tyr Ala
 20 25 30
 Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
 35 40 45
 Gln Asp Tyr Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Asr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
 65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Arg Ser Thr Val Leu
 85 90 95
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210>360

<211>366

<212>DNA

<213> 智人

<400>360

cagatgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cgtctggatt caccttcaga acctatggca tgcactgggt ccgccagget 120
 ccaggcaagg gactggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaacactat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc accagagaca attccaagaa cactctgaat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagcccct 300
 cagtgggagc tagttcatga agcttttgat atctggggcc aagggaacaat ggtcaccgtc 360
 tcttca 366

<210>361

<211>122

<212>PRT

<213> 智人

<400>361

```

Gln Met Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1             5             10             15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Thr Tyr
             20             25             30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
             35             40             45
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys His Tyr Ala Asp Ser Val
             50             55             60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Thr Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Asn
65             70             75             80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
             85             90             95
Ala Arg Ala Pro Gln Trp Glu Leu Val His Glu Ala Phe Asp Ile Trp
             100            105            110
Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
             115            120

```

<210>362

<211>325

<212>DNA

<213> 智人

<400>362

```

tcctatgtgc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggacagac ggccaggatt 60
acctgtgggg gaaacaacct tggaagtaaa agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc 120
caggccccctg tgctggtcgt ctatgatgat agcgaccggc cctcatggat ccctgagcga 180
ttctcttggt ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggg cgaagccggg 240
gatgaggccg actattactg tcaggtgtgg gatagtagta gtgatcatgt ggtatttcgg 300
cggagggacc aagctgaccg tccta      325

```

<210>363

<211>108

gctagcacca	agggcccatc	ggtcttcccc	ctggcgccct	gctccaggag	cacctccgag	60
agcacagcgg	ccctgggctg	cctggtcaag	gactacttcc	ccgaaccggg	gacggtgtcg	120
tggaactcag	gcgctctgac	cagcggcgtg	cacaccttcc	cagctgtcct	acagtcctca	180
ggactctact	ccctcagcag	cgtggtgacc	gtgccctcca	gcaacttcgg	caccagacc	240
tacacctgca	acgtagatca	caagcccagc	aacaccaagg	tggacaagac	agttgagcgc	300
aaatgttgtg	tcgagtgcct	accgtgcccc	gcaccacctg	tggcaggacc	gtcagtcttc	360
ctcttcccc	caaaacccaa	ggacaccctc	atgatctccc	ggacccctga	gttcacgtgc	420
gtggtggtgg	acgtgagcca	cgaagacccc	gaggtccagt	tcaactggta	cgtggacggc	480
gtggaggtgc	ataatgccaa	gacaaagcca	cgggaggagc	agttcaacag	cacgtttccgt	540
gtggtcagcg	tcctcacctg	tgtgcaccag	gactggctga	acggcaagga	gtacaagtgc	600
aaggtctcca	acaaaggcct	cccagcccc	atcgagaaaa	ccatctccaa	aaccaaaggg	660
cagccccgag	aaccacaggt	gtacaccctg	cccccatccc	gggaggagat	gaccaagaac	720
caggtcagcc	tgacctgcct	ggtcaaaggc	ttctacccca	gcgacatcgc	cgtggagtgg	780
gagagcaatg	ggcagccgga	gaacaactac	aagaccacac	ctcccatgct	ggactccgac	840
ggctccttct	tcctctacag	caagctcacc	gtggacaaga	gcaggtggca	gcaggggaac	900

gtctttctcat gctccgtgat gcatgagget ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 960
 tccctgtctc cgggtaaata a 981

<210>365

<211>326

<212>PRT

<213> 智人

<400>365

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 115 120 125
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 130 135 140
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 145 150 155 160
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 165 170 175
 Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
 180 185 190
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 195 200 205
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 210 215 220
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile	
245	250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr	
260	265 270
Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys	
275	280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys	
290	295 300
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu	
305	310 315 320
SerLeu SerPro Gly Lys	
325	

<210>366

<211>324

<212>DNA

<213> 智人

<400>366

cgtacggtgg ctgcaccatc tgtcttcate ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct	60
ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag	120
tggaaggtgg ataacgcctt ccaatcggtt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac	180
agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag	240
aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag	300
agcttcaaca ggggagagtg ttag	324

<210>367

<211>107

<212>PRT

<213> 智人

<400>367

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu	
1	5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe	
20	25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln	
35	40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser	
50	55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu	
65	70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser	
	85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys	
	100 105

<210>368

<211>321

<212>DNA

<213> 智人

<400>368

ggccaaccga aagcggcgcc ctcggtcact ctgttcccgc cctcctctga ggagcttcaa	60
gccaacaagg ccacactggt gtgtctcata agtgacttct acccgggagc cgtgacagtg	120
gcctggaagg cagatagcag ccccgtaag gcgggagtgg agaccaccac accctccaaa	180
caaagcaaca acaagtacgc ggccagcagc tatctgagcc tgacgcctga gcagtggaag	240
tccacagaa gctacagctg ccaggtcacg catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg	300
gccctacag aatgttcata g	321

<210>369

<211>106

<212>PRT

<213> 智人

<400>369

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser	
1	5 10 15
Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp	
	20 25 30
Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp lys Ala Asp Ser Ser Pro	
	35 40 45
Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn	
	50 55 60
Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys	
65	70 75 80
Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val	
	85 90 95
Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser	
	100 105

<210>370

<211>15

<212>DNA

<213> 智人

<400>370

agaaaaagga aagtc 15

<210>371

<211>5

<212>PRT

<213> 智人

<400>371

Arg Lys Arg Lys Val

1 5

<210>372

<211>504

<212>DNA

<213> 智人

<400>372

atgttccctt ttgccttact atatgttctg tcagtttctt tcaggaaaat cttcatctta 60
caacttgttag ggctgggtgtt aacttacgac ttcactaact gtgactttga gaagattaaa 120
gcagcctatc tcagtactat ttctaaagac ctgattacat atatgagtgg gaccaaaaagt 180
accgagttca acaacaccgt ctcttgtagc aatcggccac attgccttac tgaaatccag 240
agcctaacct tcaatcccac cgccggctgc gcgtcgctcg ccaaagaaat gttcgccatg 300
aaaactaagg ctgccttagc tatctggtgc ccaggctatt cggaaactca gataaatgct 360
actcaggcaa tgaagaagag gacaaccaat aaatgtcttg aacaagtgtc acaattacaa 420
ggatttgtggc gtcgcttcaa tcgaccttta ctgaaacaac agcatcacca tcaccatcac 480
gactacaaag acgatgacga caaa 504

<210>373

<211>168

<212>PRT

<213> 智人

<400>373

Met Phe Pro Phe Ala Leu Leu Tyr Val Leu Ser Val Ser Phe Arg Lys	
1	5 10 15
Ile Phe Ile Leu Gln Leu Val Gly Leu Val Leu Thr Tyr Asp Phe Thr	
	20 25 30
Asn Cys Asp Phe Glu Lys Ile Lys Ala Ala Tyr Leu Ser Thr Ile Ser	
	35 40 45
Lys Asp Leu Ile Thr Tyr Met Ser Gly Thr Lys Ser Thr Glu PheAsn	
	50 55 60
Asn Thr Val Ser Cys Ser Asn Arg Pro His Cys Leu Thr Glu Ile Gln	
65	70 75 80
Ser Leu Thr Phe Asn Pro Thr Ala Gly Cys Ala Ser Leu Ala Lys Glu	
	85 90 95
Met Phe Ala Met Lys Thr Lys Ala Ala Leu Ala Ile Trp Cys Pro Gly	
	100 105 110
Tyr Ser Glu Thr Gln Ile Asn Ala Thr Gln Ala Met Lys Lys Arg Thr	
	115 120 125
Thr Asn Lys Cys Leu Glu Gln Val Ser Gln Leu Gln Gly Leu Trp Arg	
	130 135 140
Arg Phe Asn Arg Pro Leu Leu Lys Gln Gln His His His His His His	
145	150 155 160
Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys	
	165

<210>374

<211>519

<212>DNA

<213> 智人

<400>374

atgttccctt ttgccttact atatgttctg tcagtttctt tcaggaaaat cttcatctta	60
caactttagtag ggctggtgtt aacttacgac ttactaact gtgactttga gaagattaaa	120
gcagcctatc tcagtactat ttctaaagac ctgattacat atatgagtgg gacccaaaagt	180
accgagttca acaacaccgt ctcttgtagc aatcggccac attgccttac tgaaatccag	240
agcctaacct tcaatcccac cgccggtgc gcgtcgctcg ccaaagaaat gttcgccatg	300
aaaactaagg ctgccttagc tatctggtgc ccaggctatt cggaactca gataaatgct	360
actcaggcaa tgaagaagag gagaaaaagg aaagtcacaa ccaataaatg tctggaacaa	420
gtgtcacaat tacaaggatt gtggcgctgc ttcaatcgac ctttactgaa acaacagcat	480
caccatcacc atcacgacta caaagacgat gacgacaaa	519

<210>375

<211>173

<212>PRT

<213> 智人

<400>375

```

Met Phe Pro Phe Ala Leu Leu Tyr Val Leu Ser Val Ser Phe Arg Lys
1           5           10           15
Ile Phe Ile Leu Gln Leu Val Gly Leu Val Leu Thr Tyr Asp Phe Thr
           20           25           30
Asn Cys Asp Phe Glu Lys Ile Lys Ala Ala Tyr Leu Ser Thr Ile Ser
           35           40           45
Lys Asp Leu Ile Thr Tyr Met Ser Gly Thr Lys Ser Thr Glu Phe Asn
           50           55           60
Asn Thr Val Ser Cys Ser Asn Arg Pro His Cys Leu Thr Glu Ile Gln
65           70           75           80
Ser Leu Thr Phe Asn Pro Thr Ala Gly Cys Ala Ser Leu Ala Lys Glu
           85           90           95
Met Phe Ala Met Lys Thr Lys Ala Ala Leu Ala Ile Trp Cys Pro Gly
           100          105          110
Tyr Ser Glu Thr Gln Ile Asn Ala Thr Gln Ala Met Lys Lys Arg Arg
           115          120          125
Lys Arg Lys Val Thr Thr Asn Lys Cys Leu Glu Gln Val Ser Gln Leu
           130          135          140
Gln Gly Leu Trp Arg Arg Phe Asn Arg Pro Leu Leu Lys Gln Gln His
145          150          155          160
His His His His His Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
           165          170

```

<210>376

<211>28

<212>PRT

<213> 智人

<400>376

```

Met Phe Pro Phe Ala Leu Leu Tyr Val Leu Ser Val Ser Phe Arg Lys
1           5           10           15
Ile Phe Ile Leu Gln Leu Val Gly Leu Val Leu Thr

```

20

25

<210>377

<211>481

<212>DNA

<213> 智人

<400>377

```

atggagacag acacactcct gctatgggta ctgctgctct gggttccagg ttccaccggt 60
tacgacttca ctaactgtga ctttcagaag attgaagcag actatctccg tactatttct 120
aaagacctga ttacatatat gagtgggact aaaagtaccg acttcaacaa caccgtctcc 180
tgtagcaatc ggccacactg cttactgaa atccagagcc taaccttcaa tcccaccccc 240
cgctgcgcgt cgctcgccaa ggaaatgttc gccaggaaaa ctaaggctac cctcgtcttc 300
tggtgcccag gctattcgga aactcagata aatgctactc aggcaatgaa gaagaggaca 360
accaataaat gtctggaaca agtgtcacia ttactaggat tgtggcgctcg cttcattcga 420
actttactga aacaacagca ccaccaccac caccatgact ataaagacga tgacgacaaa 480
t

```

<210>378

<211>160

<212>PRT

<213> 智人

<400>378

```

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
1          5          10          15
Gly Ser Thr Gly Tyr Asp Phe Thr Asn Cys Asp Phe Gln Lys Ile Glu
          20          25          30
Ala Asp Tyr Leu Arg Thr Ile Ser Lys Asp Leu Ile Thr Tyr Met Ser
          35          40          45
Gly Thr Lys Ser Thr Asp Phe Asn Asn Thr Val Ser Cys Ser Asn Arg
          50          55          60
Pro His Cys Leu Thr Glu Ile Gln Ser Leu Thr Phe Asn Pro Thr Pro
65          70          75          80
Arg Cys Ala Ser Leu Ala Lys Glu Met Phe Ala Arg Lys Thr Lys Ala
          85          90          95
Thr Leu Ala Leu Trp Cys Pro Gly Tyr Ser Glu Thr Gln Ile Asn Ala
          100         105         110
Thr Gln Ala Met Lys Lys Arg Thr Thr Asn Lys Cys Leu Glu Gln Val

```

115	120	125
Ser Gln Leu Leu Gly Leu Trp Arg Arg Phe Ile Arg Thr Leu Leu Lys		
130	135	140
Gln Gln His His His His His His Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys		
145	150	155
		160

<210>379

<211>495

<212>DNA

<213> 智人

<400>379

```

atggagacag acacactcct gctatgggta ctgctgctct gggttccagg ttccaccggt 60
tacgacttca ctaactgtga ctttcagaag attgaagcag actatctccg tactatttct 120
aaagacctga ttacatatat gagtgggact aaaagtaccg acttcaacaa caccgtctcc 180
tgtagcaatc ggccacactg ccttactgaa atccagagcc taaccttcaa tcccaccccc 240
cgctgcgcgt cgctcgccaa ggaaatgttc gccaggaaaa ctaaggctac cctcgtcttc 300
tggtgcccag gctattcgga aactcagata aatgctactc aggcaatgaa gaagaggaga 360
aaaaggaaag tcacaaccaa taaatgtctg gaacaagtgt cacaattact aggattgtgg 420
cgctgccttca ttcgaaacttt actgaaacaa cagcaccacc accaccacca tgactataaa 480
gacgatgacg acaaaa

```

<210>380

<211>165

<212>PRT

<213> 智人

<400>380

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro	
1	15
Gly Ser Thr Gly Tyr Asp Phe Thr Asn Cys Asp Phe Gln Lys Ile Glu	
20	30
Ala Asp Tyr Leu Arg Thr Ile Ser Lys Asp Leu Ile Thr Tyr Met Ser	
35	45
Gly Thr Lys Ser Thr Asp Phe Asn Asn Thr Val Ser Cys Ser Asn Arg	
50	60
Pro His Cys Leu Thr Glu Ile Gln Ser Leu Thr Phe Asn Pro Thr Pro	
65	80
Arg Cys Ala Ser Leu Ala Lys Glu Met Phe Ala Arg Lys Thr Lys Ala	

1 5

可变轻链 CDR

Ab	CDR 1	CDR 2	CDR 3
A1 NA	CAAGGAGACAGCCTCAGAAGCTATTA TGCAAGC (SEQ ID NO: 5)	GGTAAAACTACCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 52)	AACTCCCGGACAGAAGTGGTAACCATCTGGTG TT (SEQ ID NO: 97)
AA	QGDSLRSYYAS (SEQ ID NO: 6)	GKNYRPS (SEQ ID NO: 53)	NSRDRSGNHLV (SEQ ID NO: 98)
A2 NA	CAAGGAGACAGCCTCAGAAGCTATTA TGCAAGC (SEQ ID NO: 7)	GATAAAACAACCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 54)	AACTCCCGGACAGCAGTGATAACCATCTAGTG GTAT (SEQ ID NO: 99)
AA	QGDSLRTYYAS (SEQ ID NO: 8)	DKNNRPS (SEQ ID NO: 55)	NSRDSSDNHLVV (SEQ ID NO: 100)
A3 NA	ACTGGGAGCAGCTCCAACATCGGGGC AGGTTTGTGTACAC (SEQ ID NO: 9)	GATAACAACAATCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 56)	CAGTCCTATGACAGCAACCTGAGTGGTTCGATT GTGGTTT (SEQ ID NO: 101)
AA	TGSSNIGAGFDVH (SEQ ID NO: 10)	DNNRPS (SEQ ID NO: 57)	QSYDSNLSGSIVV (SEQ ID NO: 102)
A4 NA	ACTGGGAGCAGCTCCAACATCGGGGC AGGTTTGTGTGCAC (SEQ ID NO: 119)	GATAACAACAATCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 58)	CAGTCCTATGACAGCAACCTGAGTGGTTCGATT GTGGTAT (SEQ ID NO: 103)
AA	TGSSNIGAGFDVH (SEQ ID NO: 10)	DNNRPS (SEQ ID NO: 57)	QSYDSNLSGSIVV (SEQ ID NO: 102)
A5 NA	GGGGAAACAACCTTGGAAGTAAAA GTGTGCAC (SEQ ID NO: 112)	GATGATAGCGACCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 59)	CAGGTGTGGGATAGTAGTAGTATCATGTGGTA T (SEQ ID NO: 104)
AA	GGNNLGSKSVH (SEQ ID NO: 1213)	DDSDRPS (SEQ ID NO: 60)	QVWDSSSDHVV (SEQ ID NO: 105)

图 1A

Ab	CDR 1	CDR 2	CDR 3
A6 NA	TCTGGAGATAAAATTGGGGGATAAATA TGCTTGC (SEQ ID NO: 1314)	CAAGATAAGAAGCGGCCCTC A (SEQ ID NO: 61)	CAGCGTGGGACAGCAGCACTGTGGTAT (SEQ ID NO: 106)
AA	SGDKLGDYAC (SEQ ID NO: 1415)	QDKRPS (SEQ ID NO: 62)	QAWDSSTVV (SEQ ID NO: 107)
A7 NA	TCTGGAGATAAAATTGGGGGATAAATA TGCTTGC (SEQ ID NO: 1314)	CAAGATAACAAGCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 63)	CAGCGTGGGACAGCAGCACTGTGGTAT (SEQ ID NO: 108)
AA	SGDKLGDYAC (SEQ ID NO: 1415)	QKNKRPS (SEQ ID NO: 64)	QAWDSSTAI (SEQ ID NO: 109)
A8 NA	TCTGGAGATAAAATTGGGGGATAAATA TGCTTGC (SEQ ID NO: 1314)	CAAGATAACAAGCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 63)	CAGCGTGGGACAGCAGCACTGTGGTAT (SEQ ID NO: 106)
AA	SGDKLGDYAC (SEQ ID NO: 1415)	QDKRPS (SEQ ID NO: 65)	QAWDSSTVV (SEQ ID NO: 107)
A9 NA	CAAGGAGACAGCCTCAGAATCTTTTA TGCAAAAC (SEQ ID NO: 1516)	GGTAAACAAACCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 66)	AACTCCGGGACAGCAGTGGTAACCATGTGGTA T (SEQ ID NO: 110)
AA	QGDLSRIFYAN (SEQ ID NO: 1617)	GKNRPS (SEQ ID NO: 67)	NSRDSSGNHVV (SEQ ID NO: 111)
A10 NA	CGGGCAAAATCAGTACATTAGCACCTA TTTAAAT (SEQ ID NO: 1718)	GCTGCATCCAGTTTGCAAAGT (SEQ ID NO: 68)	CAGCAGAGCTACACTACCCCGATCACCT (SEQ ID NO: 112)
AA	RANQYISTYLN (SEQ ID NO: 1819)	AASSLQS (SEQ ID NO: 69)	QQSYTTPIT (SEQ ID NO: 113)
A11 NA	AAGTCCAGCCAGAGTGTTTAAACAG CTCCAAACAATAAGAACTACTTAGCT (SEQ ID NO: 1920)	TGGACATCCACCCCGGAAGGC (SEQ ID NO: 70)	CAGCAGTATTTACTACTCCGTGGACGT (SEQ ID NO: 114)
AA	KSSQSVLNSNNKNYLA (SEQ ID NO: 2021)	WTSTREG (SEQ ID NO: 71)	QQYFTTPWT (SEQ ID NO: 115)

图 1B

Ab	CDR 1	CDR 2	CDR 3
A12 NA	CGGCGAGTCAGGCTATTAGCTG (SEQ ID NO: 2422)	ACTGCATCCAGTTTGCAAAAGT (SEQ ID NO: 72)	CAACAGGCTGACAGTTTCCCGCTCACTT (SEQ ID NO: 116)
AA	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 2423)	TASSLOS (SEQ ID NO: 73)	QQADSFPLT (SEQ ID NO: 117)
A13.1 NA	AGGTCTAGTCAAAGCCTCGTCTACAG TGATGGAGACACCTACTTGAAT (SEQ ID NO: 2424)	AAGGTTTCTAACTGGGACTCT (SEQ ID NO: 74)	ATGCAAGGTACACACTGGCCTCCGGCCT (SEQ ID NO: 118)
AA	RSSQSLVYSDGNTYLN (SEQ ID NO: 2425)	KVSNWDS (SEQ ID NO: 75)	MQGTHWPPA (SEQ ID NO: 119)
A13.2 NA	CGGCGAGTCAGGCTCTTAGCAGCTG GTTAGCC (SEQ ID NO: 2426)	AACACATCCAGTTTGCAAAAGT (SEQ ID NO: 76)	CAACAGGCTAACAGTTTCCCTCTCACTT (SEQ ID NO: 120)
AA	RASQGLSSWLA (SEQ ID NO: 2427)	NTSSLQS (SEQ ID NO: 77)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 121)
A14.1 NA	AGGTCTAGTCAAAGCCTCGTCTACAG TGATGGAAACACCTACTTGAAT (SEQ ID NO: 2428)	AAGGTTTCTAACTGGGACTCT (SEQ ID NO: 74)	ATGCAAGGTACACACTGGCCTCCGGCC (SEQ ID NO: 122)
AA	RSSQSLVYSDGNTYLN (SEQ ID NO: 2429)	KVSNWDS (SEQ ID NO: 75)	MQGTHWPPA (SEQ ID NO: 119)
A14.2 NA	CGGCGAGTCAGGCTCTTAGCAGCTG GTTAGCC (SEQ ID NO: 2426)	AACACATCCAGTTTGCAAAAGT (SEQ ID NO: 76)	CAACAGGCTAACAGTTTCCCTCTCACTT (SEQ ID NO: 120)
AA	RASQGLSSWLA (SEQ ID NO: 2427)	NTSSLQS (SEQ ID NO: 77)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 121)
A15.1 NA	AGGTCTAGTCAAAGCCTCATATACAG TGATGGAAACACCTACTTGAAT (SEQ ID NO: 2430)	AAGGTTTCTAACTGGGACTCT (SEQ ID NO: 74)	ATGCAAGGTACACACTGGCCTCCGGCC (SEQ ID NO: 122)
AA	RSSQSLVYSDGNTYLN (SEQ ID NO: 2431)	KVSNWDS (SEQ ID NO: 75)	MQGTHWPPA (SEQ ID NO: 119)

图 1C

Ab	CDR 1	CDR 2	CDR 3
A15.2	CGGGGAGTCAGGCTCTTAGCAGCTG	ACTACATCCAGTTTGCAAAGT	CAACAGGTGACAGTTTCCCTCTCACTT
NA	GTTAGCC (SEQ ID NO: 2526)	(SEQ ID NO: 78)	(SEQ ID NO: 123)
AA	RASQGLSSWLA (SEQ ID NO: 2627)	TTSSLQS	QQADSFPLT
		(SEQ ID NO: 79)	(SEQ ID NO: 117)
A16.1	AGGTCTAGTCAAAGCCTCGTATACAG	AAGGTTTCTTACTGGGACTCT	ATGCAAGGTACACACTGGCCTCCGGCCT
NA	TGATGGAAACACCTACTTGAAT (SEQ ID NO: 3432)	(SEQ ID NO: 80)	(SEQ ID NO: 118)
AA	RSSQSLVYSDGNTYLN (SEQ ID NO: 3233)	KVSYWDS	MQGTHWPPA
		(SEQ ID NO: 81)	(SEQ ID NO: 119)
A16.2	CGGGGAGTCAGAGTCTTAGCAGCTG	AATGCATCCAGTTTGCAAAGT	CAACAGGCTAACAGTTTCCCTCTCACTT
NA	GTTAGCC (SEQ ID NO: 3334)	(SEQ ID NO: 82)	(SEQ ID NO: 120)
AA	RASQSLSSWLA (SEQ ID NO: 3435)	NASSLQS	QQANSFPLT
		(SEQ ID NO: 83)	(SEQ ID NO: 121)
A-17	GGCTTGAACTCTGGCTCAGTCTCTACT	AGCACAAACAGTCGGCTCTTCT	GTGCTGTATATGGGTAGAGGCATTTGGGTGT
NA	AGTTACTTCCCAGC (SEQ ID NO: 3536)	(SEQ ID NO: 84)	(SEQ ID NO: 124)
AA	GLNSGSVSTSYFPS (SEQ ID NO: 3637)	STNSPSS	VLYMGRGIWV
		(SEQ ID NO: 85)	(SEQ ID NO: 125)
A18.1	AGGTCTAGTCAAAGCCTCGTATACAG	AAGGTTTCTTACTGGGACTCT	ATGCAAGGTACACACTGGCCTCCGGCCT
NA	TGATGGAAACACCTACTTGAAT (SEQ ID NO: 3432)	(SEQ ID NO: 80)	(SEQ ID NO: 118)
AA	RSSQSLVYSDGNTYLN (SEQ ID NO: 3233)	KVSYWDS	MQGTHWPPA
		(SEQ ID NO: 81)	(SEQ ID NO: 119)
A18.2	CGGGGAGTCAGAGTCTTAGCAGCTG	AATGCATCCAGTTTGCAAAGT	CAACAGGCTAACAGTTTCCCTCTCACTT
NA	GTTAGCC (SEQ ID NO: 3334)	(SEQ ID NO: 82)	(SEQ ID NO: 120)
AA	RASQSLSSWLA (SEQ ID NO: 3435)	NASSLQS	QQANSFPLT
		(SEQ ID NO: 83)	(SEQ ID NO: 121)

图 1D

Ab	CDR 1	CDR 2	CDR 3
A19.1 NA	AGGTCTAGTCAAAGCCTCGTCTACAG TGATGGAGACACCTACTTGAAT (SEQ ID NO: 3738)	AAGGTTTCTAACTGGGACTCT (SEQ ID NO: 74)	ATGCAAGGTACACACTGGCCTCCGGCCT (SEQ ID NO: 118)
AA	RSSQSLVYSDGDTYLN (SEQ ID NO: 3839)	KVSNWDS (SEQ ID NO: 75)	MQGTHWPPA (SEQ ID NO: 119)
A19.2 NA	CGGGCAGTCAGGGTCTTAGCAGCTG GTTAGCC (SEQ ID NO: 3526)	AACACATCCAGTTTGCAAAGT (SEQ ID NO: 76)	CAACAGGCTAACAGTTTCCCTCTCACTT (SEQ ID NO: 120)
AA	RASQGLSSWLA (SEQ ID NO: 3627)	NTSSLQS (SEQ ID NO: 77)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 121)
A20.1 NA	AGGTCTAGTCAAAGCCTCGTCTACAG TGATGGAGACACCTACTTGAAT (SEQ ID NO: 3738)	AAGGTTTCTAACTGGGACTCT (SEQ ID NO: 74)	ATGCAAGGTACACACTGGCCTCCGGCCT (SEQ ID NO: 118)
AA	RSSQSLVYSDGDTYLN (SEQ ID NO: 3839)	KVSNWDS (SEQ ID NO: 75)	MQGTHWPPA (SEQ ID NO: 119)
A20.2 NA	CGGGCAGTCAGGGTCTTAGCAGCTG GTTAGCC (SEQ ID NO: 3526)	AACACATCCAGTTTGCAAAGT (SEQ ID NO: 76)	CAACAGGCTAACAGTTTCCCTCTCACTT (SEQ ID NO: 120)
AA	RASQGLSSWLA (SEQ ID NO: 3627)	NTSSKQS (SEQ ID NO: 86)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 121)
A21 NA	ACTGGGAGCAGCTCCCAACATTGGGGC GGTTATGTTGTACAT (SEQ ID NO: 40)	GGTAACAGCAATCGGGCCCTCA (SEQ ID NO: 87)	AAAGCATGGGATAACAGCCTGAATGCTCAAGG GGTAT (SEQ ID NO: 126)
AA	TGSSNIGAGYVWH (SEQ ID NO: 41)	GNSNRPS (SEQ ID NO: 88)	KAWDNSLNAQGV (SEQ ID NO: 127)
A22 NA	AAGTCCAGCCAGAGTGTTTATACAA CTCCAACAATAAGAACTACTAGCT (SEQ ID NO: 42)	TGGGCTTCTACCCGGGAATCC (SEQ ID NO: 89)	CAGCAATTTATGGTCTCTCTCACTT (SEQ ID NO: 128)
AA	KSSQSVLYNSNNKNYLA (SEQ ID NO: 43)	WASTRES (SEQ ID NO: 90)	QQFYGPPLT (SEQ ID NO: 129)

图 1E

Ab	CDR 1	CDR 2	CDR 3
A23 NA	TCTGGTGATAAAATTGGGGGATAAAATT TGCTTTC (SEQ ID NO: 44)	CAAGATAGCAAGCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 91)	CAGGCGTGGGACAGCAGCGCGGGGGGTA (SEQ ID NO: 130)
AA	SGDKLGDKFAF (SEQ ID NO: 45)	QDSKRPS (SEQ ID NO: 92)	QAWDSSAGGV (SEQ ID NO: 131)
A24 NA	CAAGGAGACAGCCTCAGAAGCTATCA TGCAAGC (SEQ ID NO: 46)	GGTGAAACAAACCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 93)	AATTATCGGGACAAACAGTGGTAACCATCTGGTG T (SEQ ID NO: 132)
AA	QGDSLRSYHAS (SEQ ID NO: 47)	GENNRPS (SEQ ID NO: 94)	NYRDNSGNHLV (SEQ ID NO: 133)
A25 NA	AAGTCCAGCCAGAGTGTTTATACAA CTCCAAACAATAAGAACTACTTAGCT (SEQ ID NO: 42)	TGGGCTTCTACCCGGGAATCC (SEQ ID NO: 89)	CAGCAATTTTATGGTCTCCTCTCACTT (SEQ ID NO: 128)
AA	KSSQSVLYNSNNKNYLA (SEQ ID NO: 43)	WASTRES (SEQ ID NO: 90)	QQFYGPPLT (SEQ ID NO: 129)
A26 NA	TCTGGAGATAAATTGGGGGATAAATA TATTTC (SEQ ID NO: 48)	CAAGATAACAAGCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 63)	CAGGCGTGGGACAGCAGCACTGTGGTAT (SEQ ID NO: 106)
AA	SGDNLGDKYIC (SEQ ID NO: 49)	QDNKRPS (SEQ ID NO: 65)	QAWDSSTVV (SEQ ID NO: 107)
A27 NA	TCTGGAGATAAATTGGGGGAAAGCTA TGCTTGC (SEQ ID NO: 50)	CAAGATTACAAGCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 95)	CAGGCGTGGGACAGAAAGTACTGTACTAT (SEQ ID NO: 134)
AA	SGDKLGESYAC (SEQ ID NO: 51)	QDYKRPS (SEQ ID NO: 96)	QAWDRSTVL (SEQ ID NO: 135)

图 1F

可变重链 CDR

Ab	CDR 1	CDR 2	CDR 3
A1 NA	AACTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 136)	GTTATATGGTATGATGGAAGTAA TAAATACTATGCAGACTCCGTGA AGGCG (SEQ ID NO: 164)	CTAGTGGAGCTACCAACTACTACGGTATGGACGTC (SEQ ID NO: 203)
AA	NYGMH (SEQ ID NO: 137)	VIWYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 165)	LVGATNYYGMDV (SEQ ID NO: 204)
A2 NA	GATTTACCATGCAC (SEQ ID NO: 138)	CTTATTAGTTGGGATGGTGGTAG CACATACTATGCAGACTCTGTGA AGGCG (SEQ ID NO: 166)	CCTTACTACTACTTCTACGGTATGGACGTC (SEQ ID NO: 205)
AA	DFTMH (SEQ ID NO: 139)	LISWDGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 167)	PYYYFYGMDV (SEQ ID NO: 206)
A3 NA	GACTACTATATGTAC (SEQ ID NO: 140)	TGGATCAACCCCTAACAGTGGTGG CACAAACTATGTACAGAAAGTTTC AGGCG (SEQ ID NO: 168)	GATGGGGTAGCAGTGGCTGGCCCTCTTTGCCCTAC (SEQ ID NO: 207)
AA	DYYMY (SEQ ID NO: 141)	WINPNSGGTNYVQKFQ (SEQ ID NO: 169)	DGSSGWPLFAY (SEQ ID NO: 208)
A4 NA	GGCGACTATATGCAC (SEQ ID NO: 142)	TGGATCAACCCCTAACAGTGGTGG CACAAACCATGCACGGAAGTTTC AGGCG (SEQ ID NO: 170)	GATAGGGGTACCAAGTGGCTGGCCCACTCTTTGACTAT (SEQ ID NO: 209)
AA	GDYMH (SEQ ID NO: 143)	WINPNSGGTNHARKFQ (SEQ ID NO: 171)	DRGTSGWPLFDY (SEQ ID NO: 210)

图 2A

Ab	CDR 1	CDR 2	CDR 3
A5 NA	ACCTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 144)	GTTATATGGTATGATGGAAGTAA TAAACACTATGCAGACTCCGTGA AGGC (SEQ ID NO: 172)	GCCCTCAGTGGGAGCTAGTTCATGAAAGCTTTTGATATC (SEQ ID NO: 211)
AA	TYGMH (SEQ ID NO: 145)	VIWYDGSNKHYADSVKG (SEQ ID NO: 173)	APQWELVHEAFDI (SEQ ID NO: 212)
A6 NA	AGCTATGGCATTCAC (SEQ ID NO: 146)	GTTATATCATATGATGGAAGTTA TAAATACTATGCAGACTCCGTGA AGGC (SEQ ID NO: 174)	GGGACTCCTGGAAACGACAGATTAAACTACTACTTCTACG ATATGGACGTC (SEQ ID NO: 213)
AA	SYGIH (SEQ ID NO: 147)	VISYDGSYKYYADSVKG (SEQ ID NO: 175)	GDSWNDRLNYYFYDMDV (SEQ ID NO: 214)
A7 NA	AGTGGTGGTTACTACTG GAGC (SEQ ID NO: 148)	TTCATCCATTACAGTGGGACCAC CTACTACAACCCGTCCTCAAGA GT (SEQ ID NO: 176)	GAAGTTGGCAGCTCGTCGGTAAGTGGTTTCGACCC (SEQ ID NO: 215)
AA	SGGYYS (SEQ ID NO: 149)	FIHYSGTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 177)	EVGSSSGNWFD (SEQ ID NO: 216)
A8 NA	AGCTATGGCATTCAC (SEQ ID NO: 146)	GTTATATCATATGATGGAAGTAA TAAATACTATGCAGACTCCGTGA AGGC (SEQ ID NO: 178)	GGGACTCCTGGAAACGACAGATTAAACTACTACTTCTACG ATATGGACGTC (SEQ ID NO: 213)
AA	SYGIH (SEQ ID NO: 147)	VISYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 179)	GDSWNDRLNYYFYDMDV (SEQ ID NO: 214)
A9 NA	AGCTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 150)	GTTATATGGTATGATGGAAGTAA TACATACTATGCAGACTCCGTGA AGGC (SEQ ID NO: 180)	GAGTCCGGCGGTATAGCAGTGGTGTACGCCGCCCTTTG ACTAC (SEQ ID NO: 217)
AA	SYGMH (SEQ ID NO: 151)	VIWYDGSNTYYADSVKG (SEQ ID NO: 181)	EVRAYSSGWYAAFDY (SEQ ID NO: 218)

图 2B

Ab	CDR 1	CDR 2	CDR 3
A10 NA	AGTTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 152)	GTTATGTTATGATGGAAGTAG TAAATACTATGCAGACTCCGTGA AGGGC (SEQ ID NO: 182)	GTAAGAAAGTGGGAGCTACTACGAACAGTATTACTACGGTA TGGACGTC (SEQ ID NO: 219)
AA	SYGMH (SEQ ID NO: 151)	VIWYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 183)	VRSGSYEQYYYGMDV (SEQ ID NO: 220)
A11 NA	AGTTATAGCATGAAC (SEQ ID NO: 153)	TACATTAGTGGTCTACTAGTAG CGTATACTACGCAGACTCTGTGA AGGGC (SEQ ID NO: 184)	AGTGGGATCTACTACGACTACTACGGTATGGACGTC (SEQ ID NO: 221)
AA	SYSMN (SEQ ID NO: 154)	YISGRTSSVYYADSVKG (SEQ ID NO: 185)	SGIYYDYYGMDV (SEQ ID NO: 222)
A12 NA	AGCTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 150)	GTTATATGTTATGATGGAAGTAA TAAATACTATGCAGACTCCGTGA AGGGC (SEQ ID NO: 164)	GGGGCAGCCACTGCTATAGATTACTACTCTCTACGGTA TGGACGTC (SEQ ID NO: 223)
AA	SYGMH (SEQ ID NO: 151)	VIWYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 165)	GAATAIDYYYSYGMDV (SEQ ID NO: 224)
A13 NA	AGCTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 150)	GTTATATGTTATGATGGAAGTAA TAAATACTATGCAGACTCCGTGA AGGGC (SEQ ID NO: 164)	GGGGGGGTATACCAGTAGCTACTACTACTACTACGGTA TGGACGTC (SEQ ID NO: 225)
AA	SYGMH (SEQ ID NO: 151)	VIWYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 165)	GGGIPVADYYYYGMDV (SEQ ID NO: 226)
A14 NA	AGCTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 150)	GTTATATGTTATGATGGAAGTAA TAAATACTATGCAGACTCCGTGA AGGGC (SEQ ID NO: 164)	GGGGGGGTATACCAGTAGCTACTACTACTACTACGGTA TGGACGTC (SEQ ID NO: 225)
AA	SYGMH (SEQ ID NO: 151)	VIWYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 165)	GGGIPVADYYYYGMDV (SEQ ID NO: 226)

图 2C

Ab	CDR 1	CDR 2	CDR 3
A15 NA	AACTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 136)	GTTATATGGTTGATGGAAGTAA TAAATACTATGGGACTCCGTGA AGGC (SEQ ID NO: 186)	GGGGGGGTATAGCAGTGGCTGACTACTACTTCTACGGTA TGGACGTC (SEQ ID NO: 227)
AA	NYGMH (SEQ ID NO: 137)	VIWFDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 187)	GGGIADVADYYFYGMVDV (SEQ ID NO: 228)
A16 NA	AACTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 136)	GTTATATGGTATGATGGAAGTAA TAAATACTATGCAGACTCCGTGA AGGC (SEQ ID NO: 164)	GGGGGGGTATAGCAGTGGCTGACTACTACTACTACGGTA TGGACGTC (SEQ ID NO: 229)
AA	NYGMH (SEQ ID NO: 137)	VIWFDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 165)	GGGIADVADYYFYGMVDV (SEQ ID NO: 230)
A17 NA	AGTTATGGCATGCTC (SEQ ID NO: 155)	GTTTATGGTTTGATGGAAGTTA TAAAACTATGCAGACTCCGTGA AGGC (SEQ ID NO: 188)	GATAGTACAACATATGGCCCACTTTTGACTAC (SEQ ID NO: 231)
AA	SYGML (SEQ ID NO: 156)	VLWFDGSYKNYADSVKG (SEQ ID NO: 189)	DSTTMAHFDY (SEQ ID NO: 232)
A18 NA	AACTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 136)	GTTATATGGTATGATGGAAGTAA TAAATACTATGCAGACTCCGTGA AGGC (SEQ ID NO: 164)	GGGGGGGTATAGCAGTGGCTGACTACTACTACTACGGTA TGGACGTC (SEQ ID NO: 229)
AA	NYGMH (SEQ ID NO: 137)	VIWFDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 165)	GGGIADVADYYFYGMVDV (SEQ ID NO: 230)
A19 NA	AGCTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 150)	GTTATATGGTATGATGGAAGTAA TAAATACTATGCAGACTCCGTGA AGGC (SEQ ID NO: 164)	GGGGGGGTATACCAGTAGCTGACTACTACTACTACGGTA TGGACGTC (SEQ ID NO: 225)
AA	SYGMH (SEQ ID NO: 151)	VIWFDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 165)	GGGIPVADYYFYGMVDV (SEQ ID NO: 226)

图 2D

Ab	CDR 1	CDR 2	CDR 3
A20 NA	AGCTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 150)	GTTATATGGTATGATGGAAGTAA TAAATACTATGCAGACTCCGTGA AGGGC (SEQ ID NO: 164)	GGGGGGGTATACCACTAGCTGACTACTACTACTACGGTA TGGACGTC (SEQ ID NO: 225)
AA	SYGMH (SEQ ID NO: 151)	VIWYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 165)	GGGIPVADYYYGMDV (SEQ ID NO: 226)
A21 NA	AGCTATGCCATGAGC (SEQ ID NO: 157)	GCAATTAGTGGTAGTGGTGA GTACACACTACGCAGACTCCGTG AAGGGC (SEQ ID NO: 190)	GATCTCAACTGGGAGCTTTTGATATC (SEQ ID NO: 233)
AA	SYAMS (SEQ ID NO: 158)	AISGSGSTHYADSVKG (SEQ ID NO: 191)	DLNWGAFDI (SEQ ID NO: 234)
A22 NA	GGCTATGTCATGACT (SEQ ID NO: 159)	GGAAATTAGTGGTAGTGGTGA GCACATACTACGCAGACTCCGTG AAGGGC (SEQ ID NO: 192)	GGAGACAGCTCGAACTACTACTCCGGTATGGACGTC (SEQ ID NO: 235)
AA	GYVMT (SEQ ID NO: 160)	GISGSGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 193)	GDSSNYYSMDV (SEQ ID NO: 236)
A23 NA	GGCTACTATATGCAC (SEQ ID NO: 161)	TGGATCAACCCCTAACAAATGGTGG CACAACTATGGACAGAAAGTTTC AGGGC (SEQ ID NO: 194)	GGAACTGGAACGACGATGCTTTTGATATC (SEQ ID NO: 237)
AA	GYMH (SEQ ID NO: 162)	WINPNNGGTNYGQKFG (SEQ ID NO: 195)	GNWDDAFDI (SEQ ID NO: 238)
A24 NA	AGCTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 150)	GTTATATGGTATGATGGAAGTAA TAAATACTATGTAAGACTCCGTGA AGGGC (SEQ ID NO: 196)	ATGGGTTTACTATGTTTCGGGAGCCCCCTACTACTACGGTA TGGACGTC (SEQ ID NO: 239)
AA	SYGMH (SEQ ID NO: 151)	VIWYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 197)	MGFTMVRGALYYGMDV (SEQ ID NO: 240)

图 2E

Ab	CDR 1	CDR 2	CDR 3
A25 NA	AGCTATGCCATGAGC (SEQ ID NO: 157)	GCTATTAGTCGTAGTGGTAGTAC CACATACTACGCAGACTCCCGTGA AGGGC (SEQ ID NO: 198)	CCGAGATATTTTGACTGGTTATTAGGCGAC (SEQ ID NO: 241)
AA	SYAMS (SEQ ID NO: 158)	AISRSGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 199)	RPYFDWLLGD (SEQ ID NO: 242)
A26 NA	AGCTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 150)	GTTAAATGGTATGAAGGAAGTA ATAAATACTATGGAGACTCCCGTG AAGGGC (SEQ ID NO: 200)	GGCCCCCAGCACTACGGGTGACTTCTACTACGGTATGGACG TC (SEQ ID NO: 243)
AA	DFTMH (SEQ ID NO: 163)	LISWDGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 167)	PYYFYGMVDV (SEQ ID NO: 206)
A27 NA	AGCTATGCCATGAGC (SEQ ID NO: 157)	GCTATTAGTTATAGTGGCGGTAG CACATACTACGCAGGCTCCCGTGA AGGGC (SEQ ID NO: 201)	GATCGGGAGGGAGCGGACTTGGTACTACGGTATGGACGTC (SEQ ID NO: 244)
AA	SYAMS (SEQ ID NO: 158)	AISYSGGSTYYAGSVKG (SEQ ID NO: 202)	DREGATWYYGMVDV (SEQ ID NO: 245)

图 2F